

Palliative Therapie intranasaler, maligner Tumoren des Hundes mit hypofraktionierter Cobalt⁶⁰ – Bestrahlung und adjuvanter systemischer Chemotherapie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

ANKE SCHWIETZER

Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. M. Kramer

**Palliative Therapie intranasaler, maligner Tumoren des Hundes mit
hypofraktionierter Cobalt⁶⁰– Bestrahlung und adjuvanter systemischer
Chemotherapie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
ANKE SCHWIETZER
Tierärztin aus Frankfurt/Main

Gießen 2008

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

Gutachter:

Prof. Dr. M. Kramer

Prof. Dr. Joachim Geyer

Tag der Disputation: 26.01.09

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Verzeichnis der Graphiken	XI
Abkürzungsverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
2 Grundlagen der Radiotherapie	3
2.1 Stellenwert der Radiotherapie	3
2.2 Physikalische Grundlagen	3
2.2.1 Photonenstrahlung	3
2.2.1.1 Wechselwirkungen elektromagnetischer Strahlen mit Materie	4
2.3 Teletherapie	5
2.3.1 Orthovoltagegeräte	5
2.3.2 Cobalt ⁶⁰ -Geräte	6
2.3.3 Linearbeschleuniger	6
2.3.4 Kreisbeschleuniger	7
2.4 Tiefendosiscurven verschiedener Strahlenarten und Energien	7
2.5 Brachytherapie (Kurzdistanztherapie)	8
2.6 Grundlagen der Radiobiologie	9
2.6.1 Fraktionierung	10
2.6.2 Energiedosis	11
2.7 Therapieziele	11
2.7.1 Kurative Bestrahlung	11
2.7.2 Palliative Bestrahlung	11
2.8 Therapieansätze	12
2.9 Nebenwirkungen	12
2.10 Therapieplanung	13
3 Grundlagen der Chemotherapie	14

3.1	Anwendung der Chemotherapie	14
3.2	Wirkungsmechanismen von Chemotherapeutika	14
3.3	Dosierung von Chemotherapeutika	15
3.3.1	Einteilung von Chemotherapeutika nach Wirkungsmechanismen	15
3.3.1.1	Platin enthaltende Chemotherapeutika	15
3.3.1.2	Strahlensensibilisierende Chemotherapeutika	16
4	Literaturübersicht Nasentumoren - Humanmedizin	18
4.1	Epidemiologie	18
4.2	Ätiologie	18
4.3	Biologisches Verhalten	18
4.4	Therapie	19
5	Literaturübersicht Nasentumoren - Veterinärmedizin	21
5.1	Epidemiologie	21
5.2	Ätiologie	21
5.3	Biologisches Verhalten	22
5.4	Klinik	22
5.5	Diagnostik	23
5.5.1	Bildgebende Diagnostik	23
5.5.2	Biopsie	24
5.5.3	Labor	24
5.5.4	Stadieneinteilung der Nasentumoren	25
5.6	Therapie und Prognose	26
5.6.1	Nicht- oder medikamentell therapierte Hunde	26
5.6.2	Chirurgie	26
5.6.3	Radiotherapie	26
5.6.3.1	„Kurative“ Bestrahlung	26
5.6.3.2	Palliative Bestrahlung	30
5.6.3.3	Brachytherapie	31
5.6.4	Chemotherapie	31
5.6.5	Radiotherapie und adjuvante Chemotherapie	31
5.6.5.1	„Kurative“ Bestrahlung und adjuvante Chemotherapie	32
5.6.5.2	Palliative Bestrahlung und adjuvante Chemotherapie	32
6	Eigene Untersuchungen	33
6.1	Material und Methoden	33

6.1.1	Einschlusskriterien	33
6.1.2	Diagnostik	33
6.1.3	Anästhesie	34
6.1.4	Geräte	35
6.1.4.1	Computertomograph	35
6.1.4.2	Cobalt ⁶⁰ -Teletherapieanlage	35
6.1.5	Therapie	35
6.1.5.1	Bestrahlungstherapie	35
6.1.5.2	Chemotherapie	36
6.1.6	Bestrahlungsplanung	36
6.1.7	Nachkontrollen	37
6.1.8	Kriterien für Symptomverbesserung	38
6.1.9	Einteilung der Bestrahlungsnebenwirkungen	39
6.2	Patientendaten	40
6.3	Statistische Methoden	44
7	Ergebnisse	45
7.1	Eingangsbefunde	45
7.1.1	Symptomatik	45
7.1.2	Laborergebnisse	46
7.1.3	Schirmer und Fluoreszeintest	46
7.1.4	Histologie	47
7.1.5	Tumorlokalisierung, -stadien, -ausdehnung	47
7.2	Therapieplanung	52
7.2.1	Bestrahlungsplanung	52
7.3	Therapie	54
7.3.1	Therapieverlauf	54
7.4	Verlaufskontrollen	55
7.4.1	Symptomatik	55
7.4.1.1	Nasenausfluss und weitere Symptome	55
7.4.1.2	Symptomveränderungen zum Zeitpunkt der zweiten Bestrahlung (Tag 7)	57
7.4.1.3	Symptomveränderungen zur dritten Bestrahlung und adjuvanten Chemotherapie (Tag 21)	57
7.4.1.4	Symptomveränderungen zur dritten Chemotherapie (ca. Tag 42)	58
7.4.2	Wirkung - Palliation der Symptome	59
7.4.2.1	Wirkungseintritt	59
7.4.2.2	Wirkungsdauer	59
7.4.3	Computertomographie der Nasen- und Nasennebenhöhlen	60
7.4.4	Computertomographie des Thorax	63
7.5	Nebenwirkungen	64
7.5.1	Chemotherapie	64
7.5.2	Radiotherapie	64
7.5.2.1	Augenuntersuchung - Schirmertest und Fluoreszeintest	65
7.6	Progressionsfreie Zeit	66

7.7	Überlebenszeit	67
7.8	Prognostische Parameter für progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	68
7.8.1	Rasse	68
7.8.2	Alter	69
7.8.3	Geschlecht	70
7.8.4	Histologie	70
7.8.4.1	Progressionsfreie Zeit	70
7.8.4.2	Überlebenszeit	71
7.8.5	Tumorstadien	72
7.8.6	Tumorremission	72
7.8.7	Einbruch in die kribriforme Platte	74
7.8.8	Metastasen	74
7.9	Tumorremission in Abhängigkeit von der Histologie	75
7.10	Todesursache bzw. Studienabbruch	75
8	Diskussion	77
8.1	Patientendaten	77
8.2	Eingangsbefunde	78
8.2.1	Vorbehandlung und Symptomatik	78
8.2.2	Histologie	79
8.2.3	Tumorklassifikation, -ausdehnung, -stadien	79
8.3	Therapie	81
8.3.1	Rückgang der Symptomatik	82
8.3.2	Progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	83
8.3.3	Kontroll-CT der Nasen- und Nasennebenhöhlen	85
8.3.4	Kontroll-CT des Thorax	86
8.3.5	Nebenwirkungen	87
8.4	Todesursache	89
8.5	Prognostische Parameter für progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	89
8.6	Bewertung der Therapie und Schlussfolgerung	92
9	Zusammenfassung	94
	Summary	95
	Literaturverzeichnis	96
	Erklärung	108

Danksagung
Abbildungsverzeichnis

109

Abbildung 1:	Wechselwirkungsprozesse (Photo-, Compton-, Paarbildungseffekt) in Abhängigkeit von der Photonenenergie und Kernladungszahl (LINDNER und KNESCHAUREK 1996)	5
Abbildung 2:	Tiefendosiskurven für verschiedene Strahlenarten und Energien (RICHTER und SCHWAB 1998)	8
Abbildung 3:	Dosiswirkungskurve (KASER-HOTZ et al. 1994)	10
Abbildung 4:	Computertomographie Knochenfenster: Invasion in Nachbarstrukturen	48
Abbildung 5:	Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Invasion in Nachbarstrukturen	48
Abbildung 6:	Computertomographie Knochenfenster: Tumorstadium 1	49
Abbildung 7:	Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Tumorstadium 1	49
Abbildung 8:	Computertomographie Knochenfenster: Tumorstadium 3	50
Abbildung 9:	Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Tumorstadium 3	50
Abbildung 10:	Computertomographie Knochenfenster: Therapiebeginn	63
Abbildung 11:	Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Kontrollcomputertomographie nach 2 Monaten	63
Abbildung 12:	Computertomographie (Spiral-CT, mit Kontrastmittel): Lungenmetastasen eines nasalen Adenokarzinoms	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anwendung platinhaltiger Chemotherapeutika bei Hund und Katze (KESSLER 2005, WITHROW und VAIL 2007)	16
Tabelle 2:	WHO-Stadieneinteilung (Owen 1980)	25
Tabelle 3:	Modifizierte WHO- Stadieneinteilung (nach THEON et al. 1993)	25
Tabelle 4:	Therapie und Nachkontrollen im zeitlichen Verlauf	38
Tabelle 5:	Bestrahlungsnebenwirkungen am Auge (SEEGENSCHMIEDT 2004)	40
Tabelle 6:	Übersicht Patientendaten zu Therapiebeginn	41
Tabelle 7:	Einteilung in Mischlinge und Rassehunde	42
Tabelle 8:	Lokalisation, Charakter und Häufigkeit des Nasenausflusses zu Therapiebeginn	45
Tabelle 9:	Tumorassoziierte Symptomatik der Patienten	46
Tabelle 10:	Histopathologische Befunde der Patienten	47
Tabelle 11:	Invasion in Nachbarstrukturen (z.B. orbita, os palatinum, bulbus olfaktorius, nasopharynx) abhängig vom Tumortyp	48
Tabelle 12:	WHO-Stadieneinteilung der Nasentumoren	49
Tabelle 13:	Histologie, Stadium und Lokalisation der Tumoren	51
Tabelle 14:	Bestrahlungsplanung der Nasentumoren	53
Tabelle 15:	Übersicht über den Therapieverlauf	55
Tabelle 16:	Symptomveränderung im Therapieverlauf	56
Tabelle 17:	Symptomveränderung im Verlauf der Therapie	58
Tabelle 18:	Verbesserung weiterer Symptome im Verlauf der Therapie	59
Tabelle 19:	Kontroll-CTs der Nasen- und Nasennebenhöhlen bei Patienten mit Tumorremission	61
Tabelle 20:	Tumorremission im Vergleich zum Ausgangsbefund	62
Tabelle 21:	Anzahl der Patienten mit okularen Nebenwirkungen (nach SEEGENSCHMIDT et al. 2004)	65
Tabelle 22:	Kontrolluntersuchung der Augen - Schirmertränentest	66
Tabelle 23:	Einfluss der Parameter Rassehunde / Mischlingshunde auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	69
Tabelle 24:	Einfluss des Alters auf progressionsfreie Zeit und	69

	Überlebenszeit	
Tabelle 25:	Einfluss des Geschlechts auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	70
Tabelle 26:	Progressionsfreie Zeit abhängig von der Histologie	71
Tabelle 27:	Überlebenszeit abhängig von der Histologie	71
Tabelle 28:	Einfluss der Tumorstadien auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	72
Tabelle 29:	Einfluss der Tumorremission auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	73
Tabelle 30:	Einfluss Invasion des Tumors ins Gehirn auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit	74
Tabelle 31:	Tumorremission in Abhängigkeit von der Histologie	75

Verzeichnis der Graphiken

Graphik 1:	Rasseverteilung der Hunde	42
Graphik 2:	Geschlechtsverteilung der Hunde	43
Graphik 3:	Altersverteilung der Hunde	43
Graphik 4:	Wirkungsdauer nach Kaplan – Meier	60
Graphik 5:	Progressionsfreie Zeit nach Kaplan – Meier	67
Graphik 6:	Überlebenszeit Zeit nach Kaplan-Meier	68
Graphik 7:	Tumorremission progressionsfreie Zeit nach Kaplan-Meier	73

Abkürzungsverzeichnis

à	zu
b	weitere Symptome
BB	Blutbild
Bestr.	Bestrahlung
bil.	bilateral
bl.	blutig
b. olfact.	bulbus olfaktorius
BS	Blutserum
bzw.	beziehungsweise
C	Caninus
Ch	Chemotherapie
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
e	Elektronenstrahlen d. Energie 10 MeV
etc.	et cetera
eu	euthanasiert
FL-Test	Fluoreszeintest
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
Gy	Gray
Hd	Hund
hgr.	hochgradig
histopathol.	histopathologisch
hochdiff.	hochdifferenziert
incl.	inklusive
insb.	insbesondere
Inv.	Invasion
i. v.	intra venös
J	Jahre
k	komplett
K-CT	Kontroll-CT
KeV	Kilo-Elektronenvolt
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
kribri.PI.	kribriforme Platte
kV	Kilovolt
Inv.	Invasion
l	Liter
li	links
m	männlich
M	Fernmetastase
M*	Molare
m ²	Quadratmeter
mA	Milli Ampere
MeV	Megaelektronenvolt

mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
min	Minute
Mix	Mischling
mk	männlich kastriert
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mo	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
ne	Neutronenstrahlung d. Energie 15 MeV
n	Anzahl der Patienten
N	Regionärer Lymphknoten
Na	Nasenausfluss
nasoph.	nasopharynx
NH	Nasenhöhle
niederdiff.	niederdifferenziert
Nr.	Nummer
NW	Nierenwerte
OK	Oberkiefer
P	Prämolare
p	purulent
Pat. Nr.	Patient Nummer
pF	progressionsfreie Zeit
pr	progressiv
pro	Protonen d. Energie 187 MeV
pt	partiell
R	Rassehunde
RBC	Erythrozyten
re	rechts
Rem	Remission
Rö	Röntgen
s	serös
st	stabil
Schlafstör.	Schlafstörung
SF	sinus frontalis
STT	Schirmertest
T	Primärtumor
t	tot aus anderer Ursache
T1	Tumorstadium 1
T3	Tumorstadium 3
TNM-Schema	Bewertungsschema für Primärtumor (T), regionäre Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
ÜZ	Überlebenszeit
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
w	weiblich
wg.	wegen
WHO	World Health Organisation
wk	weiblich kastriert

Wv	Wiedervorstellung
$>$	größer
$<$	kleiner
$=$	gleich
\leq	kleiner / gleich
\geq	größer / gleich
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

Mit den gesellschaftlichen Veränderungen des letzten Jahrhunderts und der damit verbundenen steigenden Individualisierung hat die Tier-Mensch-Beziehung, insbesondere in Bezug auf die Hobbytierhaltung, einen immer größeren Stellenwert eingenommen. Aufgrund verbesserter medizinischer Versorgung und angemessener Ernährung und Haltungsbedingungen erreichen Haustiere ein höheres Lebensalter. Dies hat zur Folge, dass auch die Zahl altersbedingter Erkrankungen, ein Großteil davon onkologischer Erkrankungen, stetig ansteigt.

Die Häufigkeit intranasaler Tumoren wird beim Hund mit 1 – 2 % aller Neoplasien angegeben (MADEWELL et al. 1976, MACEWEN et al. 1977, PATNAIK et al. 1989). Da diese Tumoren im Wesentlichen lokal invasiv wachsen und nur eine geringe Metastasierungstendenz aufweisen, werden vorwiegend lokal wirksame Therapieformen eingesetzt, wie z. B. die Chirurgie und die Radiotherapie. Vor allem die letztere Therapieform wird häufig als primäre oder adjuvante Behandlungsform angewandt, da Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhlen chirurgisch häufig schwer oder nicht zugänglich sind. In den meisten Fällen wird eine Bestrahlung bei diesen Tumoren mit „kurativer“ Intention durchgeführt, wobei nach der Literatur hierbei mediane Überlebenszeiten von ca. 7 - 13 Monaten erreicht werden (ADAMS et al. 1987, THEON et al. 1993, HENRY et al. 1998, LADUE et al. 1999, NORTHROP et al. 2001, KESSLER 2005, WITHROW und VAIL 2007, YOON et al. 2007). Als nachteilig erweist sich hierbei, dass kurative Protokolle aufgrund ihrer hohen Gesamtdosis nicht selten ausgeprägte Nebenwirkungen mit sich bringen, welche die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können. Zum Zeitpunkt der Vorstellung sind die meisten Patienten in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, was dazu führt, dass häufig okuläre Strukturen und kraniale Anteile des Gehirns in das Strahlenfeld einbezogen werden müssen. Hinzu kommen das nicht selten fortgeschrittene Alter des Patienten sowie ein großer finanzieller und auch logistischer Aufwand für den Tierbesitzer.

Bislang gibt es kaum Erfahrungen und nur wenige Publikationen zur hypofraktionierten (palliativen) Bestrahlung bei intranasalen Neoplasien. Es wurde Symptombefreiheit bei gleichzeitig nur geringen Nebenwirkungen und akzeptablen Überlebenszeiten beschrieben (MORRIS et al. 1994, MELLANBY et al. 2002). Der Einsatz von Chemotherapie bei intranasalen Tumoren des Hundes ist bislang kaum beschrieben. In Einzelfällen wurde bei Anwendung primärer Chemotherapie von

Symptomverbesserung und Tumorteilremissionen berichtet, so dass eine Wirksamkeit dieser Therapieform möglich sein könnte (KNAPP et al. 1988, HAHN et al. 1992).

Die Kombination von Chemotherapie und palliativer Bestrahlung bei intranasalen Tumoren des Hundes ist bislang nicht untersucht worden. Erfahrungen aus der Humanmedizin bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches lassen eine Kombination von Bestrahlungs- und Chemotherapie sinnvoll erscheinen (SAMANT et al. 2004, MADISON et al. 2005).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Therapieerfolge bei einer palliativen Kombinationsbehandlung bestehend aus Chemotherapie und hypofraktionierten Bestrahlung zu erzielen sind. Als Hypothese wird hierbei angenommen, dass ein Therapievorteil nicht nur durch einen additiven Effekt der zwei Therapiemodalitäten erreicht wird, sondern dass ein Synergismus eintritt, der auf die radiosensitivierende Wirkung des unmittelbar vor der Bestrahlung applizierten Chemotherapeutikums (Carboplatin) zurückzuführen ist.

Die Therapieergebnisse sollen mit in der Vergangenheit beschriebenen konventionellen („kurativen“) und palliativen Radiotherapieprotokollen für intranasale Tumoren des Hundes verglichen werden. Der Schwerpunkt liegt bei der progressionsfreien Zeit, der Überlebenszeit und dem Auftreten von Nebenwirkungen.

2 Grundlagen der Radiotherapie

2.1 Stellenwert der Radiotherapie

Die Radiotherapie ist neben der Chirurgie und der Chemotherapie ein wichtiger Bestandteil der Krebstherapie in der Human- und Veterinärmedizin (KAUFFMANN et al. 1996). Sie spielt besonders bei der Therapie infiltrativer Tumoren an komplexen, chirurgisch schwer zugänglichen anatomischen Lokalisationen (z. B. Nasenhöhle und Gehirn) eine wichtige Rolle (KASER-HOTZ et al. 1994). Im Bereich der Veterinärmedizin ist die Radiotherapie europaweit nur in wenigen Zentren verfügbar, was ihre Anwendung begrenzt.

2.2 Physikalische Grundlagen

In der Radiotherapie macht man sich die Fähigkeit ionisierender Strahlung zu Nutze, Elektronen aus einem Atom herauszulösen. Die dadurch beim Auftreffen auf ein Gewebe hervorgerufenen Zellschäden können zum Zelltod führen. Man unterscheidet direkt und indirekt ionisierende Strahlung. Direkt ionisierende Strahlen sind geladene Teilchen (z. B. α - und Elektronenstrahlen, Protonen), die beim Durchgang durch Materie mit Molekülen in Wechselwirkung treten und eine Ionisation auslösen. Indirekt ionisierende Strahlen sind ungeladene Teilchen (z. B. γ -Strahlen, Neutronen), die durch Wechselwirkung mit Materie geladene Teilchen freisetzen, die dann eine Ionisation auslösen (KAUFFMANN et al. 1996, RICHTER und FEYERABEND 2002).

2.2.1 Photonenstrahlung

Photonenstrahlung, auch Quantenstrahlung genannt, ist eine elektromagnetische Wellenstrahlung ohne Ruhemasse und Ladung. Strahlentherapeutisch relevante Photonen sind γ -Strahlen und Röntgenstrahlen. Sie unterscheiden sich durch die Art ihrer Entstehung. Röntgenstrahlen sind Photonen, die mittels einer Röntgenröhre oder eines Linearbeschleunigers erzeugt werden. Dabei werden Elektronen erst beschleunigt und dann im Coulomb-Feld abgebremst. Es kommt zur Transformation von Elektronenenergie in Wärme und Photonenstrahlung. Gammastrahlen entstehen beim radioaktiven Zerfall instabiler Kerne (z. B. Cobalt⁶⁰ und Cäsium¹³⁷). Sie werden beim Übergang eines angeregten Atomkerns in einen Zustand niedrigerer Energie emittiert (RICHTER und FEYERABEND 2002).

2.2.1.1 Wechselwirkungen elektromagnetischer Strahlen mit Materie

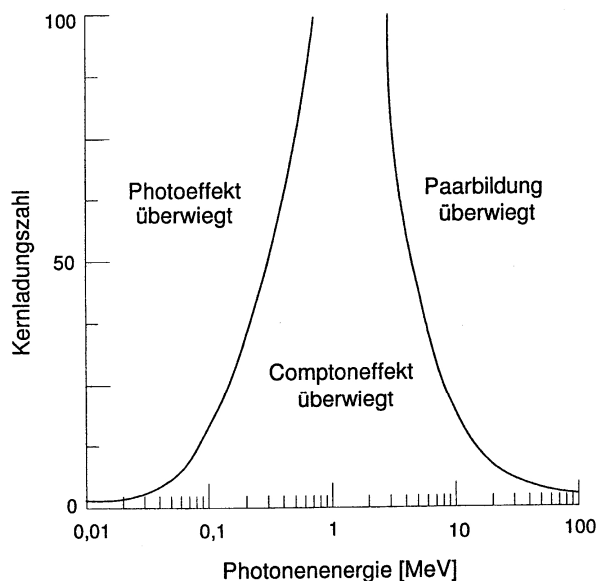
Bei der Interaktion von Photonen mit Materie vermindert sich die Photonenenergie beim Durchgang durch das bestrahlte Gewebe. Dabei werden hochenergetische Strahlen weniger geschwächt, als niedrigenergetische (RICHTER und FEYERABEND 2002). Folgende physikalische Grundprozesse sind von Bedeutung (vgl. Abbildung 1):

Photoeffekt: Durch die Absorption eines Photons wird ein Elektron (Photoelektron) aus der inneren Schale eines Atoms herausgelöst (Ionisation). Die entstandene Lücke wird durch Elektronen höherer Schalen unter Emission charakteristischer Röntgenbremsstrahlung oder eines freien Elektrons aufgefüllt. Das Auftreten des Photoeffekts nimmt mit steigender Ordnungszahl zu und mit zunehmender Photonenenergie ab. Der Photoeffekt spielt insbesondere in der Röntgendiagnostik aber auch bei Strahlen niedriger Energie (Orthovoltagerapie) eine Rolle (SAUER 1998).

Compton-Effekt: Durch ein Photon wird ein Elektron aus der äußeren Schale des Atoms gelöst, das sich vorwiegend in Richtung der einfallenden Photonenstrahlung weiter bewegt. Die Schwächung der Strahlung hängt weniger von der Ordnungszahl als von der Dichte des durchstrahlten Materials ab. Der Compton-Effekt ist der vorherrschende Wechselwirkungsprozess im strahlentherapeutisch eingesetzten Energiebereich von 100 KeV bis 20 MeV (KAUFFMANN et al. 1996).

Paarbildungseffekt: Photonen mit einer Energie größer als 1,02 MeV können sich im elektrischen Feld eines Atomkerns in ein negativ geladenes Elektron und ein positiv geladenes Positron umwandeln. Das entstandene Positron rekombiniert beim Zusammentreffen mit einem Elektron. Dabei entstehen zwei Quanten von je 0,511 MeV (Vernichtungsstrahlung). Der Paarbildungseffekt spielt nur bei hohen Photonenenergien ($>1,02$ MeV) eine Rolle (LINDNER und KNESCHAUREK 1996).

Abbildung 1: Wechselwirkungsprozesse (Photo-, Compton-, Paarbildungseffekt) in Abhängigkeit von der Photonenenergie und Kernladungszahl (LINDNER und KNESCHAUREK 1996).



2.3 Teletherapie

Die Teletherapie ist eine Fernbestrahlung, bei der die Strahlenquelle in einem bestimmten Abstand (mehrere Zentimeter bis ein Meter) außerhalb des Patienten liegt. Es kommen verschiedene Geräte unterschiedlicher Funktionsweisen zum Einsatz (WITHROW und VAIL 2007).

2.3.1 Orthovoltagegeräte

Orthovoltagegeräte gleichen in ihrem Aufbau einer Röntgenröhre für diagnostische Zwecke, weshalb sie auch als Röntgentherapiegeräte bezeichnet werden. Sie arbeiten in einem Energiebereich von 250 bis 500 Kilovolt (KV). Die niedrige Strahlenenergie hat eine geringe Eindringtiefe und längere Bestrahlungszeiten zur Folge. Sie ist daher insbesondere für die Bestrahlung relativ oberflächlicher Strukturen geeignet. Die Maximaldosis liegt an der Hautoberfläche, was zu stärkeren Hautreaktionen führt. Bei Orthovoltagegeräten kommt es im Bereich des Knochens, aufgrund des, in diesem Energiebereich vorherrschenden Photoeffekts, zu einer erhöhten Absorption. Dies bedingt eine ungleiche Energieverteilung im Gewebe und erhöht somit auch das Risiko von Osteoradionekrosen (LINDNER und KNESCHAUREK 1996, WITHROW und VAIL 2007).

2.3.2 Cobalt⁶⁰-Geräte

Cobalt⁶⁰-Teletherapie und Teilchenbeschleuniger (Linearbeschleuniger, Kreisbeschleuniger) erzeugen Strahlen mit einer Strahlungsenergie im Megavoltbereich von 1,2 MeV bis größer 25 MeV (WITHROW und VAIL 2007).

Bei der Cobalt⁶⁰-Teletherapie nutzt man, die beim Zerfall des radioaktiven Isotops Cobalt⁶⁰ emittierten Gammastrahlen (1,17 und 1,33 MeV). In einem gut abgeschirmten Strahlerkopf (z. B. mittels Wolfram, Blei) befindet sich in einer Edelstahlkapsel ein Cobalt⁶⁰-Kügelchen, das kontinuierlich mit einer Halbwertszeit von 5,26 Jahren zu Nickel⁶⁰ zerfällt. Beim Bestrahlungsbetrieb wird die Quelle mittels eines so genannten Quellschiebers in die Strahlenöffnung transportiert. Von Nachteil sind der relativ große Quellendurchmesser und der dadurch bedingte allmähliche Dosisabfall am Feldrand (Halbschatten/ Penumbra). Dies muss bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden (RICHTER und FEYERABEND 2002).

Die Maximaldosis im Gewebe liegt durch den Dosisaufbaueffekt nicht in der Hautoberfläche sondern in einer Gewebetiefe von 0,5 cm, wodurch die Haut entscheidend geschont wird (sog. „skin sparing“-Effect). Bei Bestrahlung der Hautoberflächen ist daher der Einsatz eines gewebeäquivalenten Materials, als „Bolos“ (0,5 cm) bezeichnet, erforderlich. Die heute genutzten Cobalt⁶⁰-Geräte haben einen Fokus - Haut - Abstand von ≥ 80 cm. Sie werden insbesondere für die Tiefentherapie verwendet. Sowohl der Einsatz einer Stehfeldbestrahlung als auch der Bewegungsbestrahlung ist möglich (RICHTER und FEYERABEND 2002). Telecobaltgeräte sind im Vergleich zu Linearbeschleunigern weitgehend störungsfrei und aufgrund der einfachen Technik wartungsarm (WITHROW und VAIL 2007).

2.3.3 Linearbeschleuniger

Bei Linearbeschleunigern werden Elektronen durch ein elektrisches Hochfrequenzfeld geradlinig beschleunigt. Man nutzt entweder die beim Aufprall auf ein Zielmaterial entstehenden Photonen (4 - 25 MeV) oder die beschleunigten Elektronen selbst. Linearbeschleuniger sind für die Anwendung von Rotationsfeldern geeignet. Von Vorteil sind die höhere Dosisleistung und dadurch bedingt kürzeren Behandlungs- und Narkosezeiten. Durch den kleineren Halbschatten des Linearbeschleunigers ist eine schärfere Feldbegrenzung im Vergleich zum Cobalt⁶⁰-Teletherapiegerät möglich (KAUFFMANN et al. 1996, LINDNER und KNESCHAUREK 1996). Abhängig von der eingesetzten Photonenenergie liegt das Dosismaximum bei

einer Tiefe von ein bis fünf Zentimetern. Die komplexere Technik dieser Geräte bedingt einen höheren Wartungsaufwand und höhere Beschaffungskosten (RICHTER und FEYERABEND 2002).

2.3.4 Kreisbeschleuniger

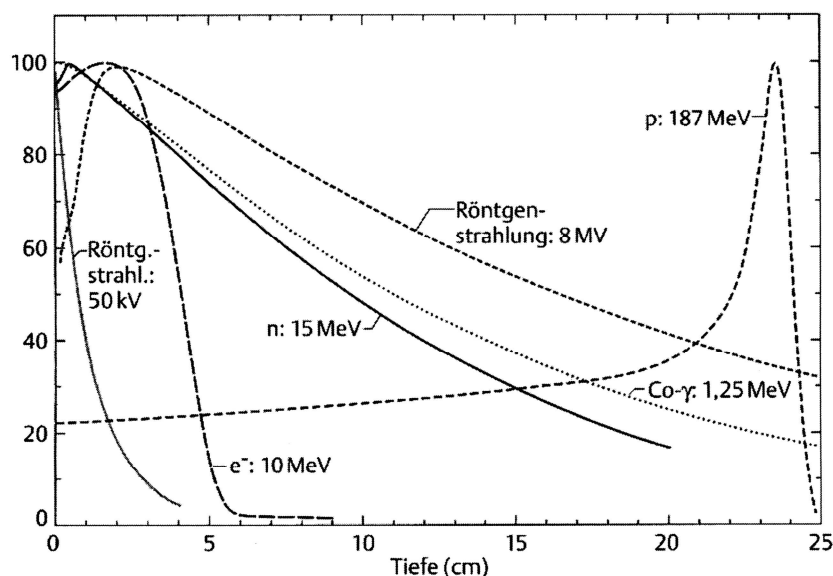
In einem Kreisbeschleuniger werden Elektronen in einer kreisförmigen Vakuumröhre mit Hilfe von elektromagnetischen Feldern beschleunigt. Wie beim Linearbeschleuniger können die Elektronen nach Erreichen der gewünschten Elektronenenergie, entweder selbst zur Therapie eingesetzt werden oder sie werden auf ein Target geleitet, wo sie Photonen hoher Energie erzeugen. Der am häufigsten eingesetzte Kreisbeschleuniger ist das Betatron. Aufgrund der besseren Homogenität des Strahles und höherer Dosisleistung sind in der Medizin die meisten Kreisbeschleuniger durch Linearbeschleuniger ersetzt worden. Hingegen ist der Einsatz von Hochfrequenzkreisbeschleunigern (z. B. Zyklotron) für schwere geladene Teilchen (z. B. Protonen, Deuteronen, oder andere Atomkerne) vielfältig. In der Medizin werden sie insbesondere zur Therapie mit Protonen und Neutronen und zur Herstellung von Nukliden genutzt (RICHTER und FEYERABEND 2002). Beispielsweise hat der Einsatz von Protonen den Vorteil einer sehr genau definierten Reichweite und somit einer sehr gut an den Tumor angepassten Dosisverteilung. Diese Therapieanlagen sind wegen ihrer immensen Kosten und ihrer Größe nur in wenigen humanmedizinischen Zentren verfügbar (LINDNER und KNESCHAUREK 1996).

2.4 Tiefendosiskurven verschiedener Strahlenarten und Energien

Je nach Strahlenart und Energie dringt die Strahlung mehr oder weniger tief ins Gewebe ein. Eine Tiefendosiskurve stellt den Verlauf der Dosisleistung von der Strahleneintrittsfläche bis in die Tiefe eines Körpers dar. Die Strahlen verschiedener Therapiegeräte erzeugen entsprechende Tiefendosiskurven (vgl. Abbildung 2), die die Dosis in Prozent entlang der Bestrahlungsachse wiedergeben. Die Tiefendosiskurven sind von folgenden Parametern beeinflussbar: der Strahlenart (Photonen, Elektronen, Protonen), deren Energie, der Feldgröße und dem Fokus-Haut-Abstand (KAUFFMANN et al. 1996, LINDNER und KNESCHAUREK 1996). Niedrigenergetische Photonen, wie sie bei Orthovoltagegeräten zum Einsatz kommen, haben ihr Dosismaximum auf der Hautoberfläche. Mit zunehmender

Photonenenergie wird das Dosismaximum von der Hautoberfläche wenige Millimeter bis Zentimeter in die Tiefe verlagert. Man spricht vom Dosisaufbaueffekt, der eine Hautschonung zur Folge hat. Dabei spielt insbesondere der Compton-Effekt (Reichweite der Sekundärelektronen) eine wichtige Rolle. Bei Elektronen hat die Tiefendosiskurve nur ein gering ausgeprägtes Dosismaximum mit einem steilen Abfall in die Tiefe. Protonen haben in der Tiefe einen steilen Dosisanstieg und steilen Dosisabfall auf Null. Sie sind daher optimal geeignet zu Bestrahlung komplexer anatomischer Strukturen bei maximaler Schonung kritischer Organe (KASER-HOTZ 2002).

Abbildung 2: Tiefendosiskurven für verschiedene Strahlenarten und Energien (RICHTER und SCHWAB 1998):



e⁻ = Elektronenstrahlen der Energie 10 MeV, ne = Neutronenstrahlung der Energie 15 MeV, pro = Protonen der Energie 187 MeV; kV = Kilovolt, MV = Megavolt, MeV = Megaelektronenvolt

2. 5 Brachytherapie (Kurzdistanztherapie)

Bei dieser Form der Strahlentherapie werden umschlossene radioaktive Substanzen (z. B. Sr^{90} , Cs^{137} , Co^{60}) genutzt (WITHROW und VAIL 2007). Charakteristisch dabei ist die Abstrahlung einer hohen Dosis in unmittelbarer Strahlennähe. Abhängig von der erwünschten Eindringtiefe werden β - oder γ -Strahlen verwendet. Bei der Brachytherapie gibt es verschiedene Applikationsformen. Beispielsweise können mit Nukliden bestückte Applikatoren (z. B. Nasopharynxsonde), die sich der Tumorform

anpassen, eingesetzt werden. Es ist auch möglich, Nuklide, z. B. durch eine Hohlneedle permanent oder temporär ins Gewebe zu implantieren. Diese Technik wird in der Humanmedizin beispielsweise bei der Therapie von Kopf- Halstumoren und Prostatakarzinomen eingesetzt (KATZ et al. 2002, MONROE et al. 2002, RICHTER und FEYERABEND 2002).

2.6 Grundlagen der Radiobiologie

Für biologische Strahlenschäden sind mehrere Prozesse von Bedeutung. Nach Absorption der Strahlung kommt es zu einer Anregung und Ionisation (direkt oder indirekt) von Molekülen. Da organische Zellen zu ca. 80% aus Wasser bestehen, werden durch Wasserradiolyse Radikale gebildet, die insbesondere mit dem radiosensitivsten Anteil der Zelle der DNS, aber auch mit anderen Makromolekülen reagieren. Durch Veränderung und Zerstörung der Nukleinsäurebasen und somit der Polynukleotidketten kann es zu Einzelstrang- und Doppelstrangbrüchen kommen. Insbesondere die Doppelstrangbrüche sind für den nach Stunden oder Tagen eintretenden Zelltod verantwortlich (KASER-HOTZ et al. 1994, KESSLER 2005).

Die Strahlenwirkung ist von der Zellzyklusphase abhängig. Zellen in der Mitose- und G2-Phase sind am empfindlichsten, Zellen in der S-Phase am strahlenresistentesten (KASER-HOTZ et al. 1994).

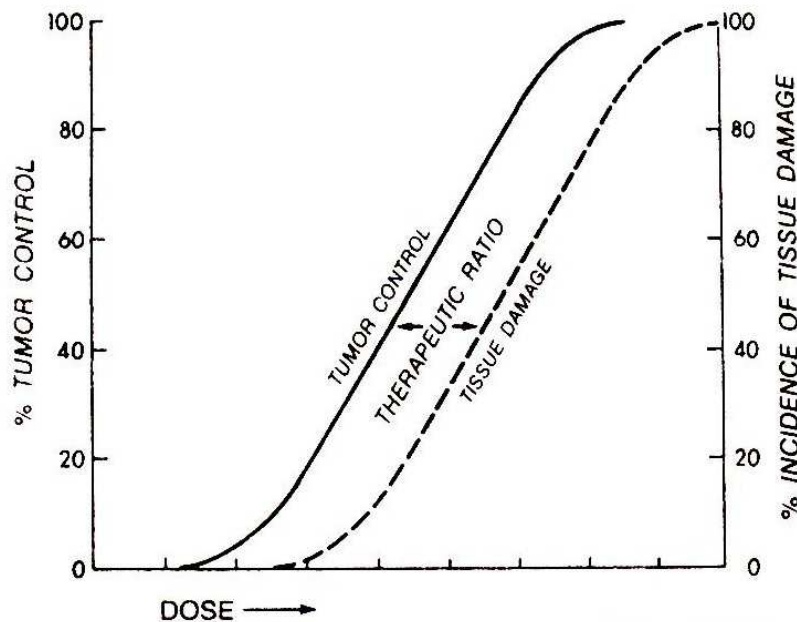
Die Anwesenheit von Sauerstoff zum Zeitpunkt der Bestrahlung spielt eine wichtige Rolle für die Strahlenempfindlichkeit der Zelle. Durch die oben beschriebene Radikalbildung kommt es in Anwesenheit von Sauerstoff vermehrt zu irreversiblen Peroxidbildungen. Die Strahlensensibilität der Zellen hängt von der Sauerstoffkonzentration zum Zeitpunkt der Bestrahlung ab (THRALL et al. 1993a).

Nach dem Gesetz von Bergonie und Tribondeau (1906) sind in der Regel schnell proliferierende Zellen, sowohl Tumorzellen als auch normales, sich rasch erneuerndes Gewebe (z. B. Mukosa, Dermis), strahlensensibler als langsam proliferierende Gewebe (z. B. Knochen, Nerven) mit hohem Differenzierungsgrad (LINDNER und KNESCHAUREK 1996).

Ziel der Radiotherapie ist es, möglichst viele Tumorzellen zu vernichten bei geringer Schädigung des gesunden Gewebes. Je größer die applizierte Dosis, umso größer ist die Chance, den Tumor zu sterilisieren und abzutöten. Dabei steigt auch das Risiko, das gesunde Gewebe zu schädigen. Die Dosiswirkungskurven (vgl. Abbildung 3) geben Auskunft über die Wahrscheinlichkeit einer Tumorvernichtung

und die Toleranz des gesunden Gewebes in Abhängigkeit von der Strahlendosis (KASER-HOTZ et al. 1994).

Abbildung 3: Dosiswirkungskurve (KASER-HOTZ et al. 1994)



2.6.1 Fraktionierung

In der Strahlentherapie wird die Gesamtstrahlendosis auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, was als „Fraktionierung“ bezeichnet wird. Dadurch wird der unterschiedliche Strahleneffekt auf gesundes und tumoröses Gewebe genutzt. Mehrere Gründe, die als die „vier R“ bezeichnet werden, sind dabei von Bedeutung (WITHERS et al. 1975, KAUFFMANN et al. 1996):

Reparation: Die Fähigkeit zur Reparation ist bei gesunden Zellen größer als bei Tumorzellen. Nach der Applikation mehrerer Einzelfraktionen sterben mehr Tumorzellen als gesunde Zellen ab (KASER-HOTZ et al. 1994, GILLETTE und GILLETTE 1995).

Reoxygenierung: Während einzelner Fraktionen der Bestrahlung kommt es zu einer Reoxygenierung von hypoxischen Tumorarealen. Durch das Absterben oxygenierter Zellen werden verbleibende Tumorzellen besser mit Sauerstoff versorgt und somit strahlensensibler (GILLETTE und GILLETTE 1995).

Repopulation: Das Absterben von Zellen während einer fraktionierten Bestrahlung führt zu einer Aktivierung ruhender Zellen (Stammzellen), die wieder in den Zellzyklus eintreten und somit die Proliferationsrate erhöhen. Es kommt zu einer Geweberegeneration. Dies ist manchmal auch bei schnell proliferierenden Tumoren gegen Ende der Bestrahlungstherapie zu beobachten, was eine Dosiserhöhung zur Konsequenz haben muss (GILLETTE und GILLETTE 1995).

Redistribution: Bei sich schnell teilendem Gewebe kommt es zu einer „Neuverteilung“ der Zellen im Zellzyklus hin zu strahlensensiblen Stadien (Stadien M und G2). Dies ist therapeutisch von Vorteil (WITHERS 1975, KASER - HOTZ et al. 1994, GILLETTE und GILLETTE 1995).

2.6.2 Energiedosis

In der Medizin ist die Strahlenwirkung in verschiedenen biologischen Geweben von Interesse. Aus diesem Grund benutzt man zur Dosisangabe die Energiedosis (KAUFFMANN et al. 1996, LINDNER und KNESCHAUREK 1996). Die Energiedosis beschreibt, die in einem beliebigen Material absorbierte Energie bezogen auf die Masse des Materials.

Die Einheit der Energiedosis ist das Gray (Gy). $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule/ kg}$ (RICHTER und FEYERABEND 2002, WITHROW und VAIL 2007).

2.7 Therapieziele

2.7.1 Kurative Bestrahlung

Abhängig von der Tumorphistologie und der therapeutischen Zielsetzung werden unterschiedliche Gesamtdosen, Fraktionsgrößen und Applikationsintervalle gewählt. Wird eine Bestrahlung mit kurativer Intention durchgeführt, ist das Ziel die Heilung oder zumindest eine längerfristige Tumorkontrolle (KASER-HOTZ et al. 1994). Bei kurativen Protokollen werden mehrere Fraktionen (12 - 21 Fraktionen) entweder nach dem Montag-Mittwoch-Freitag-Schema oder in Ahnlehnung an die Humanmedizin täglich wochentags (Montag - Freitag) in Narkose appliziert. Die Gesamtdosis liegt bei 39 - 63 Gy. Wegen der hohen Gesamtdosis und häufiger Narkosen ist mit größeren Risiken, (v. a. Strahlennebenwirkungen) zu rechnen. Höhere Kosten fallen zusätzlich an.

2.7.2 Palliative Bestrahlung

Eine palliative Bestrahlung wird mit dem Ziel der Symptom- bzw. Schmerzlinderung oder auch der Funktionsverbesserung und somit der Steigerung der Lebensqualität eingesetzt (KASER-HOTZ et al. 1994, THRALL und LARUE 1995, LINDNER und KNESCHAUREK 1996). Sie wird in 2 - 5 Fraktionen in unterschiedlichen Abständen, meist wöchentlich, durchgeführt mit einer Gesamtdosis bis zu 30 Gy, wobei kaum Nebenwirkungen zu erwarten sind. Eine längerfristige Tumorkontrolle ist selten oder gar nicht zu erreichen (KASER-HOTZ et al. 1994).

2.8 Therapieansätze

Man unterscheidet primäre, adjuvante und neoadjuvante Strahlentherapie. Der alleinige Einsatz von hochenergetischen Strahlen wird als primäre Strahlentherapie bezeichnet. Sie kommt insbesondere bei strahlensensitiven Tumoren in komplexen Lokalisationen (z. B. Gehirn) in Frage (KASER-HOTZ et al. 1994, GILLETTE und GILLETTE 1995, KESSLER 2005). Strahlentherapie in Kombination mit Chirurgie nennt man, abhängig davon, ob die Strahlentherapie vor oder nach dem chirurgischen Eingriff eingesetzt wird, neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie. Invasiv wachsende Tumoren (z. B. Mastzelltumoren) in Problemlokalisationen (z. B. Gliedmaßen) lassen eine weite chirurgische Resektion nicht zu, weshalb in diesen Fällen eine adjuvante Strahlentherapie zu erwägen ist. Die neoadjuvante Strahlentherapie hat das Ziel, präoperativ die Tumorränder zu sterilisieren und die Vaskularisation im Tumor zu verändern. Selten kommt es auch zu einer Verkleinerung des Tumorumfanges (KASER-HOTZ et al. 1994).

2.9 Nebenwirkungen

Die Radiotherapie wird in der Regel als lokale Therapie eingesetzt. Nebenwirkungen sind daher auf den Bestrahlungsbereich begrenzt (KASER-HOTZ et al. 1994). Man unterscheidet akute und späte Strahlenreaktionen. Akute Strahlenreaktionen treten gegen Ende der Bestrahlung oder ein bis drei Wochen danach auf und klingen meistens innerhalb von 14 Tagen spontan ab. Betroffen sind proliferierende Gewebe, insbesondere Haut und Schleimhaut (KASER-HOTZ et al. 1994, GILLETTE et al. 1995, KAUFFMANN et al. 1996, WITHROW und VAIL 2007). In diesen Bereichen kann es zur Rötung, Ödematisierung und in Folge zu einer feuchten Dermatitis bzw. Mukositis kommen. Späte Strahlenreaktionen sind selten und treten bei nicht

proliferierenden Geweben (z. B. Knochen, Muskel, Nervengewebe) erst nach Monaten oder Jahren auf. Zu diesen Spätfolgen zählen z. B. Nekrosen im Bereich der Knochen, des Weichteilgewebes und der Haut. Aufgrund fehlender Stammzellen sind sie meist irreversibel (GILLETTE et al.1995, LADUE et al. 1999).

Inzidenz und Grad der Nebenwirkungen sind abhängig von der Gesamtdosis (LADUE et al. 1999), dem Fraktionierungsschema und der Höhe der Einzeldosis (THRALL et al.1993a).

2.10 Therapieplanung

Bildgebende Grundlage einer Bestrahlungsplanung komplexer Strukturen (z. B. Nasenhöhle, Gehirn) sollte eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) sein (WITHROW und VAIL 2007). Für die Genauigkeit der Dosisverteilung ist eine computergestützte Bestrahlungsplanung anzustreben (MCENTEE et al. 1991). Bei der Therapieplanung werden das Tumervolumen, die Tumorausdehnung und die angrenzenden Risikoorgane bestimmt. Zur Optimierung der Dosisverteilung kann mit multiplen Bestrahlungsfeldern gearbeitet werden (KASER-HOTZ et al. 1994, KESSLER 2005). Bei oberflächlicheren Tumoren in wenig problematischen Regionen reichen zur Therapieplanung Palpation, gegebenenfalls Ultraschall und bei Knocheninvasion Röntgendiagnostik aus (KASER-HOTZ et al. 1994). Abhängig von der Tumorhistologie und der Lokalisation wird ein entsprechender Sicherheitssaum einkalkuliert.

3 Grundlagen der Chemotherapie

3.1 Anwendung der Chemotherapie

Die Applikation von Zytostatika erfolgt in der Regel aufgrund ihrer systemischen Wirkung - entweder als primäre Therapie oder in Kombination (adjuvant, neoadjuvant) mit Radiotherapie und / oder Chirurgie. Eine primäre Chemotherapie wird insbesondere bei hämatoproliferativen Neoplasien (z. B. malignem Lymphom) eingesetzt. Dies kann in Form einer Monotherapie oder in Kombination verschiedener Zytostatika geschehen. Bei soliden Tumoren kommt es mit Ausnahme des Sticker Sarkoms durch den Einsatz einer primären Chemotherapie nicht zur Heilung (MORRISON 2002, KESSLER 2005).

Die adjuvante Chemotherapie hat das Ziel, im Tumorbett verbliebene Tumorzellen zu vernichten, einer Metastasierung vorzubeugen oder dem Wachstum schon bestehender Tochtergeschwülste entgegen zu wirken (LARUE und VUJASKOVIC 1995).

3.2 Wirkungsmechanismen von Chemotherapeutika

Das Wirkungsprinzip der Chemotherapie liegt in der Einflussnahme auf die Proliferation von Zellen. Die Sensibilität eines Tumors gegenüber einem Chemotherapeutikum ist von verschiedenen Faktoren abhängig (MORRISON 2002, WITHROW und VAIL 2007).

Zytostatika entfalten ihre Wirkung vor allem an sich aktiv teilenden Zellen. Nach der Gompertzschen Wachstumskinetik liegt anfangs ein exponentielles Tumorwachstum vor. Ab einer bestimmten Zellzahl tritt eine exponentiell zunehmende Wachstumsverlangsamung ein. Daher sprechen große Tumoren mit einem hohen Anteil von Zellen in der G-0 Phase (Ruhephase) meist nur schlecht auf Chemotherapeutika an. Viele Chemotherapeutika entfalten ihre Wirkung nur in einer bestimmten Zyklusphase (zyklusphasenspezifisch).

Im Verlauf des Tumorwachstums wird bedingt durch Mutationen eine Resistenzbildung gegenüber bestimmten Zytostatika beobachtet. Verschiedene Mechanismen spielen hierbei eine Rolle. Beispielsweise kann es zu Mutationen kommen, die eine beschleunigte Ausschleusung oder verminderte Aufnahme des Chemotherapeutikums aus der Zelle und somit einen Wirkungsverlust zu Folge haben. Der Einsatz der Chemotherapie ist aufgrund ihrer systemischen Toxizität begrenzt. Das Verhältnis zwischen antineoplastischer Wirkung und systemischer Toxizität wird als

therapeutischer Index bezeichnet. Je höher der therapeutische Index, desto besser die antineoplastische Wirkung im Verhältnis zur systemischen Verträglichkeit (MORRISON 2002, KESSLER 2005, WITHROW und VAIL 2007).

3.3 Dosierung von Chemotherapeutika

Die Dosis der Chemotherapeutika wird nach der Körperoberfläche Formel nach Meck (HENNES et al. 1977) berechnet. Dies ist darin begründet, dass bestimmte physiologische Parameter z. B. glomeruläre Filtrationsrate enger mit der Körperoberfläche (mg/m^2 KOF) als mit dem Körpergewicht korrelieren (WITHROW und VAIL 2007).

3.3.1 Einteilung von Chemotherapeutika nach Wirkungsmechanismen

Chemotherapeutika werden nach ihren Wirkungsmechanismen in verschiedene Gruppen eingeteilt z. B. Alkylantien (z. B. Lomustin), Antitumor-Antibiotika (z. B. Doxorubicin) und nicht eingeteilte Gruppen wie Platin enthaltende Chemotherapeutika (MORRISON 2002, WITHROW und VAIL 2007). Nachfolgend werden lediglich Platin enthaltende Chemotherapeutika erläutert, da andere Gruppen in der vorliegenden Studie nicht zum Einsatz kamen.

3.3.1.1 Platin enthaltende Chemotherapeutika

Platin enthaltende Chemotherapeutika sind Komplexverbindungen, die ein zentrales Schwermetallatom (Platin) enthalten. Diese Zytostatika entfalten ihre Wirkung, indem sie eine kovalente Bindung mit der DNS eingehen, die als bifunktionale alkylierende Substanz wirkt. Dabei kommt es innerhalb eines DNS-Stranges und zwischen beiden DNS-Strängen zu Überkreuzungs- und Bruchstellen. In der Veterinärmedizin (vgl. Tabelle 1) setzt man vorwiegend Cisplatin und Carboplatin ein (KNAPP et al. 1988, HAHN et al. 1992, MAULDIN und MELEO 1995, LANA et al. 1997, NADEAU et al. 2004).

Tabelle 1: Anwendung platinhaltiger Chemotherapeutika bei Hund und Katze (KESSLER 2005, WITHROW und VAIL 2007)

	Cisplatin	Carboplatin
klinischer Einsatz	Hund: z. B. Osteosarkom, Schilddrüsenkarzinom, Nasenhöhlenkarzinom	Hund, Katze: z. B. Osteosarkom, Schilddrüsenkarzinom, Nasenhöhlenkarzinom
Nebenwirkungen	Hund: nephrotoxisch, Vomitus, Neutropenie (Nadir: ca. Tag 7 und 19 nach Applikation) Thrombozytopenie, Katze: kontraindiziert	Hund, Katze: weniger nephrotoxisch, Vomitus, Neutropenie (Nadir: ca. Tag 7 – 10, bzw. Tag 21 n. Applikation), Thrombozytopenie
Dosierung	Hund: 60 - 70 mg/m ² KOF i. v. → alle 3 Wochen, 20-minütige Infusion, vor und nach der Applikation Diurese nötig (4 – 6 Stunden)	Hund: 250 – 300 mg/m ² KOF i. v. Katze: 210 mg/m ² KOF → alle 3 Wochen, 20-minütige Infusion, keine Diurese nötig

bzw. = beziehungsweise, ca. = circa, mg/m² KOF = Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche, i. v. = intravenös, z. B. = zum Beispiel

3.3.1.2 Strahlensensibilisierende Chemotherapeutika

Maligne Tumoren sind aufgrund der sehr oft vorliegenden hypoxischen Situation im Gewebe relativ resistent gegenüber einer Strahlen- und Chemotherapie (DENEKAMP und JOINER 1982). Strahlensensibilisierende Chemotherapeutika, so genannte „Radiosensitizer“, sind Substanzen, die selektiv den Effekt der Strahlen auf das Tumorgewebe verstärken (LINDNER und KNESCHAUREK 1996). Dabei geht es vor allem um die Wirkung der Strahlen auf hypoxische Zellen (DISCHE 1985, COUGHLIN und RICHMOND 1989, LINDNER und KNESCHAUREK 1996).

Diese radiosensitivierende Wirkung ist für bestimmte Chemotherapeutika beschrieben, beispielsweise für Cisplatin, Carboplatin und Gemcitabin, 5-Fluorouracil (5-FU), Mitomycin C und Taxol (TISHLER et al. 1992, CHOY et al. 1993, COLIN 1994).

Um eine radiosensitivierende Wirkung zu erlangen, kommen ein oder mehrere Chemotherapeutika in Kombination mit der Bestrahlung zum Einsatz.

DOUBLE et al. (1985) zeigen in ihrer experimentellen Studie, dass es in Anwesenheit von Platinderivaten (Cisplatin, Carboplatin) während der Bestrahlung zu einer Radiosensitivierung von hypoxischen Zellen kommt. Die Applikation von Platinderivaten nach der Bestrahlung hat eine Potenzierung von Killerzellen zur Folge.

Der in der Literatur übliche Zeitpunkt der Applikation radiosensitivierender Chemotherapeutika ist entweder simultan mit oder bis zu 30 Minuten vor der Bestrahlung

(COUGHLIN und RICHMOND 1989, MILANO et al. 1990, ZANELLI 1997, YAMADA et al. 2002, YOSHIZAWA et al. 2002).

Die Humanmedizin nutzt Radiosensitizer z. B. für die Therapie von Kopf-Hals-tumoren, insbesondere bei nicht resezierbaren, weit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen. Dabei werden vor allem Cisplatin, Carboplatin und 5-FU eingesetzt (ROBINS et al. 1997, BUDACH et al. 2006). Darüber hinaus kommen sie z. B. zur Anwendung bei nicht resezierbaren Lungen- und Ösophaguskarzinomen und bei Tumoren des Rektums und des Pankreas (SMITH et al. 1989, COLIN 1994, YAMADA et al. 2002, YOSHIZAWA et al. 2002). Diese Kombinationstherapie soll eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle bewirken.

4 Literaturübersicht Nasentumoren - Humanmedizin

4.1 Epidemiologie

Maligne Neoplasien der Nasen- und Nasennebenhöhle machen beim Menschen ca. 3% aller Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes aus (MADISON et al. 2005). Jährlich erkrankt einer von 100000 Menschen an Nasenhöhletumoren. Die höchste Inzidenzrate von bis zu 4 % wird für Japan, Indonesien, Südafrika und Uganda angegeben (CORNELIUS und WOLLENBERG 2003).

Insbesondere sind Menschen im höheren Lebensalter (> 40 Jahre) betroffen. Eine Ausnahme stellen Lymphome und Ästhesioneuroblastome dar, die auch im Lebensalter < 20 Jahren auftreten können (SHAH et al. 1981). Die Tumoren sind aufgrund der geringen, durch sie verursachten Beschwerden, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist bereits weit fortgeschritten (EUTENEUER et al. 2004).

4.2 Ätiologie

Die Genese von Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhle ist multifaktoriell. Besonders gewerbliche Noxen spielen eine Rolle. Ein gehäuftes Auftreten von Adenokarzinomen der Nasen- und Nasennebenhöhlen ist bei Berufsgruppen nachgewiesen, die Holzstäuben ausgesetzt sind (ACHESON et al. 1967, KLINTENBERG et al. 1984). Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko bei Beschäftigten, die Dämpfen chemischer Lösungsmittel ausgesetzt sind, z. B. in der Leder- und Textilindustrie sowie bei Herstellung von Fußböden und Booten (ACHESON et al. 1967). Die Symptome der erkrankten Menschen, sind vergleichbar mit denen des Tieres. Die häufigste maligne Neoplasie der Nasen- und Nasennebenhöhle ist das Plattenepithelkarzinom (60%) gefolgt vom Adenokarzinom (10%) (POULSON und TURNER 1993, CORNELIUS und WOLLENBERG 2003).

4.3 Biologisches Verhalten

Metastasen sind relativ selten (CORNELIUS und WOLLENBERG 2003). 5 % der Patienten haben bei der Vorstellung Metastasen in den regionären Lymphknoten und 15 % entwickeln nach Abschluss der Therapie Lymphknotenmetastasen (PARSON et al. 1988).

4.4 Therapie

Chirurgie und Radiotherapie als alleinige Therapie oder in Kombination sind die Standardbehandlungen in der Humanmedizin (LUND et al. 1998, KATZ et al. 2002, MONROE et al. 2002, DALY et al. 2007, DIRIX et al. 2007, HOPPE et al. 2007). Über den Einsatz von Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie und oder Chirurgie gibt es bisher wenig Erfahrungen (SAMANT et al. 2004, MADISON et al. 2005). Welche Therapie eingesetzt wird, ist abhängig von Tumorstadium, -ausdehnung, Histologie und auch vom Alter und Allgemeinbefinden des Patienten (CORNELIUS und WOLLENBERG 2003).

Die fünfjährige Überlebensrate liegt bei 50 – 80% unabhängig davon, welche Therapie eingesetzt wird, (KATZ et al. 2002, MONROE et al. 2002, SAMANT et al. 2004, EUTENEUER et al. 2004, DUTHOY et al. 2005, MADISON et al. 2005). BOSCH et al. (1976) berichten über eine fünfjährige Überlebensrate bei 56% der Patienten, von denen die Mehrzahl (85%) eine alleinige Radiotherapie erhalten. In einer Studie von KATZ et al. (2002) mit 78 Patienten liegt die fünfjährige Überlebensrate bei den postoperativ bestrahlten Patienten bei 79% und bei alleiniger Bestrahlung bei nur 49%. Bei nicht resezierbaren Tumoren wird eine alleinige Bestrahlung befürwortet.

MONROE et al. (2002) therapieren 22 Patienten mit weit fortgeschrittenen Ästhesioneuroblastomen. Die fünfjährige Überlebensrate liegt bei alleiniger Radiotherapie, bei 17% bei Kombinationstherapie (Operation und Bestrahlung) bei 56%. Eine Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten stellt sich bei 27% der Patienten ein. Ästhesioneuroblastome sprechen besonders gut auf Chemotherapie mit Platinderivaten an. Besonders bei weit fortgeschrittenen Tumoren kommt daher eine Kombination von Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie zum Einsatz (WEIDEN et al. 1984, DEVOS et al. 2003).

Zwei neuere Studien berichten über gute Ergebnisse durch den präoperativen Einsatz von Chemotherapie und Radiotherapie (SAMANT et al. 2004, MADISON et al. 2005). SAMANT et al. (2004) berichten von 19 Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren der Nasennebenhöhle (84% / Stadium T4). Die präoperative Therapie besteht aus einer Kombination von Radiotherapie (Gesamtdosis 50 Gy über 5 Wochen, 2 Gy / Fraktion) und Chemotherapie (Cisplatin, 150mg/m² KOF, in 3 - 4 Applikationen pro Woche aufgeteilt). Nach einer medianen Kontrollzeit von 53 Monaten, liegt die zweijährige Überlebenszeit bei 68% und die fünfjährige bei 53%.

MADISON et al. (2005) berichten in ihrer Untersuchung von elf Patienten mit Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhlen (T3 und T4 Stadium), die fünf Wochen vor der Chirurgie im Wechsel intraarteriell Cisplatin (150mg/m^2 KOF) erhalten und bestrahlt werden (Linearbeschleuniger, Gesamtdosis 50 Gy). Die fünfjährige Überlebenszeit liegt bei 81% mit einer fünfjährigen progressionsfreien Zeit von 67%. Prognostisch ungünstig sind insbesondere schädelbasisnahe Tumoren im Vergleich zu sehr weit kranial gelegenen Tumoren (DUTHOY et al. 2005).

Lokale Tumorresiduen und Lokalrezidive sind die häufigsten Ursachen für ein Therapieversagen. Zu den Todesursachen zählen lokoregionale Destruktion, pharyngeale Obstruktion, intrakranielle Tumorausbreitung und seltener eine Metastasierung (CORNELIUS und WOLLENBERG 2003).

5 Literaturübersicht Nasentumoren - Veterinärmedizin

5.1 Epidemiologie

Primäre Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhlen machen beim Hund ca. 1 - 2% aller Neoplasien aus (MADEWELL et al. 1976, MACEWEN et al. 1977, PATNAIK 1989). In einer Studie mit einem Patientengut aus 13 amerikanischen und kanadischen Tierarztpraxen berichten MADEWELL et al. (1976) von einer Inzidenzrate von 81/100000 Hunden.

80% dieser Tumoren sind maligne (MADWELL et al. 1976). Davon sind ca. 60 - 75% epithelialen Ursprungs (MADWELL et al. 1976, PATNAIK 1989). Am häufigsten beschrieben sind Adenokarzinome (HAYES et al. 1982, OGILVIE und MOORE 1995), Plattenepithelkarzinome und niedrig differenzierte Karzinome. Plattenepithelkarzinome werden in keratinisierende und nicht keratinisierende eingeteilt, letztere werden in neueren Studien auch als Übergangsepithelkarzinome bezeichnet. Maligne mesenchymale Tumoren machen ca. 30% der Fälle aus. Vertreten sind hier v. a. Chondrosarkome, Fibrosarkome und Osteosarkome. Andere Neoplasien wie Ästhesioneuroblastom, Sticker Sarkom (transmissibler venerischer Tumor), extrakutane Mastzelltumoren (DAHME et al. 1985, GINEL et al. 1995, NAGANOBU et al. 2000, HARA et al. 2002) und primäre maligne Lymphome kommen selten vor (KALDRYMIDOU et al. 2000). Benigne Tumoren (Adenome, Papillome) der Nasen- und Nasennebenhöhlen sind sehr selten (MADWELL et al. 1976, MACEWEN et al. 1977, PATNAIK 1989).

Mit steigendem Alter der Patienten (Ø 8 - 11 Jahre) nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nasenhöhlentumoren zu (MACEWEN et al. 1977, PATNAIK 1989, MORRIS et al. 1994, LADUE et al. 1999). Ausnahmen sind maligne Lymphome, die in jeder Altersstufe anzutreffen sind.

In den meisten Berichten liegt keine Geschlechtsprädisposition vor (MCENTEE et al. 1991, NADEAU et al. 2004). PATNAIK (1989) stellt jedoch eine Häufung bei männlichen Tieren fest. Von einer Rasseprädisposition für Golden Retriever, Labrador und Schäferhund wird vereinzelt berichtet (ADAMS et al. 1998, LADUE et al. 1999, NORTHRUP et al. 2001, MELLANBY et al. 2002).

5.2 Ätiologie

Es wird vermutet, dass das Risiko, an einem Nasenhöhlentumor zu erkranken, bei dolichocephalen Rassen größer ist als bei brachycephalen Rassen (BUKOWSKI et

al. 1998, REIF et al. 1998). Eine Erklärung wird in der im Vergleich größeren nasalen Schleimhautoberfläche gesehen, die eine größere Angriffsfläche für karzinogene Umwelteinwirkungen bietet. Bisher konnte dies noch nicht bewiesen werden. REIF et al. (1998) berichten, dass Tabakrauch das Risiko für Neoplasien der Nasenhöhle bei dolichocephalen Hunden erhöht. Weiterhin weisen HAYES et al. (1982) ein größeres Risiko bei Hunden in städtischen Gebieten nach.

5.3 Biologisches Verhalten

Nasenhöhrentumoren sind besonders in den mittleren und kaudalen Abschnitten der Nasenhöhle nahe der kribriformen Platte lokalisiert. Sie wachsen lokal invasiv und haben sich zum Zeitpunkt der Diagnose in der Hälfte der Fälle bereits auf die kontralaterale Nasenhöhlenseite ausgebreitet. Insbesondere Ästhesioneuroblastome zeigen gehäuft eine Invasion ins Gehirn (PATNAIK 1989).

Metastasen werden zum Zeitpunkt der Vorstellung selten diagnostiziert (MORRIS et al. 1994, ADAMS et al. 1998). Bei der Sektion konnte bei ca. 41% der Hunde eine Metastasierung festgestellt werden, wobei nichtepitheliale Tumoren die geringste Metastasierungsrate haben (PATNAIK 1989). Metastasen treten am häufigsten im Gehirn, in regionären Lymphknoten, in der Lunge und der Leber auf (PATNAIK 1989). Es gibt Einzelfallberichte über Metastasierung eines nasalen Adenokarzinoms in die Knochen der Extremitäten und eines Chondrosarkoms in die Nieren (HAHN und MATLOCK 1990, HAHN et al. 1997).

5.4 Klinik

Klinische Symptome bestehen durchschnittlich zwei bis drei Monate vor der Diagnosestellung und zeigen einen progressiven Verlauf (MADWELL et al. 1976).

Im Anfangsstadium der Erkrankung sind die Symptome geringgradig ausgeprägt. Die Hunde zeigen unilateralen mukopurulenten bis blutigen Nasenausfluss und Niesen. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu bilateralem Nasenausfluss, Stenose der oberen Atemwege und zur Gesichtsdeformation kommen (CONFER und DEPAOLI 1978). Epiphora durch tumorbedingte Obstruktion des Tränennasenkanals wird ebenfalls beobachtet. Bei Durchbruch des Tumors durch die kribriforme Platte und Invasion in das Gehirn, kann es zu neurologischen Symptomen wie z. B. epileptischen Anfällen, Verhaltensänderungen etc. kommen (SMITH et al. 1989).

5.5 Diagnostik

Bestandteile der Diagnostik sind Anamnese, klinische Untersuchungen, bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, MRT), Histologie, Serologie und ggf. Pilzkultur. Eine definitive Diagnosestellung ist nur über eine pathologisch-histologische Untersuchung möglich.

5.5.1 Bildgebende Diagnostik

In älteren Studien ist das Röntgen der Nasen- und Stirnhöhle in mehreren Ebenen (laterolaterale Projektionsrichtung, ventrodorsale Aufnahme mit ins Maul eingelegter Röntgenplatte, rostrocaudale Aufnahme der Stirnhöhle) in Narkose das bildgebende Verfahren der Wahl (MORRIS et al. 1994). Röntgenologisch sichtbare Läsionen können trotz massiver Veränderungen nur verhältnismäßig dezent sein. Seitdem Schnittbildverfahren (Computertomographie, Kernspintomographie) in der Veterinärmedizin verstärkt zur Anwendung kommen, werden sie anstelle des Röntgens und der Rhinoskopie als bildgebende Verfahren bevorzugt eingesetzt (MOORE et al. 1991, MERTENS 2002, LEFEBVRE et al. 2005, WITHROW und VAIL 2007, AVNER et al. 2008). PARK et al. (1992) und CODNER et al. (1993) berichten, dass die Computertomographie der konventionellen Röntgendiagnostik in mehrerer Hinsicht überlegen ist. Die Computertomographie zeichnet sich durch eine differenziertere Detailerkennbarkeit der Strukturen der Nasen- und Nasennebenhöhlen sowie der Ausdehnung des Tumors in benachbarte Strukturen aus. Die Computertomographie ermöglicht eine akkuratere Einteilung in Tumorstadien und eine genauere Aussage über die Prognose. Sie sollte zur Bestrahlungs- bzw. Operationsplanung eingesetzt werden, um unnötige Therapiekomplicationen zu verhindern (THRALL et al. 1989, PARK et al. 1992)

Bei Invasion des Tumors in Nachbarstrukturen (z. B. Orbita, Bulbus olfaktorius) ist die Computertomographie, besonders in Verbindung mit intravenös appliziertem jodhaltigem Kontrastmittel, hilfreich zur Darstellung der Tumorausdehnung (SACKMANN et al. 1989). MERTENS (2002) betont, dass bei der Beurteilung der Weichteilstrukturen insbesondere bei Invasion und Kompression des Gehirns der Einsatz einer MRT der Computertomographie überlegen ist. Ein weiterer Vorteil des MRT ist die genauere Abgrenzung zwischen dem oft sekundär in der Nasenhöhle befindlichen Sekret und der eigentlichen Neoplasie (MOORE et al. 1991, AVNER 2008).

Die Rhinoskopie ermöglicht nur eine eingeschränkte Aussage über das Ausmaß des Tumors, kann jedoch bei kranial lokalisierten Tumoren zur gezielten Biopsieentnahme eingesetzt werden (KESSLER 2005).

5.5.2 Biopsie

Zur Diagnosestellung ist eine Gewebeuntersuchung unumgänglich. Sie ermöglicht einen Ausschluss bestimmter Differentialdiagnosen und eine Aussage über den Tumortyp.

WITHROW und VAIL (2007) berichten, dass zytologische Untersuchungstechniken (Nasenspülproben, Bürstenproben und Impressionszytologien) aufgrund der oft sekundär vorliegenden entzündlichen Komponente nicht so aussagekräftig sind wie invasive Biopsieentnahmen. Aus diesem Grund ist in den meisten Fällen eine invasive Biopsieentnahme (z. B. mittels endoskopischer Biopsiezange, Alligator-Biopsiezange, True-Cut etc.) erforderlich. Die Biopsieentnahme kann von rostral durch die Nares durchgeführt werden. Dabei sollte beachtet werden, dass das Biopsiegerät nicht weiter als bis auf Höhe des nasalen Augenkanthus eingeführt wird, um eine Penetration der kribriiformen Platte zu vermeiden. Weiter besteht die Möglichkeit, eine Biopsie von dorsal durch das Nasendach oder von ventral durch das os palatinum durchzuführen. Dies sollte CT- oder MRT- gestützt geschehen (CLERCX et al. 1996). Sollte trotz eines negativen Befundes der Verdacht auf einen Tumor weiter bestehen, ist eine Wiederholung der Biopsie anzuraten (KESSLER 2005, WITHROW und VAIL 2007).

5.5.3 Labor

Blutuntersuchungen sind bei der Diagnostik von Nasenausfluss wenig aussagekräftig. Sie sollten aber als Bestandteil einer routinemäßigen Diagnostik und insbesondere zum Ausschluss einer Gerinnungsstörung, die auch Ursache einer Epistaxis sein kann, heran gezogen werden.

In einer Studie von CODNER und Mitarbeitern (1993) konnte bei einem Hund mit einem intranasalen Fibrosarkom eine paraneoplastische Erythrozytose festgestellt werden.

5.5.4 Stadieneinteilung der Nasentumoren

Durch das World Health Organisation (WHO) Staging System können Nasenhöhle-tumoren klassifiziert werden (OWEN 1980). Dabei wird in die Stadien T = Pri-märtumor, N = regionale Lymphknoten und M = Fernmetastasen eingeteilt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: WHO-Stadieneinteilung (Owen 1980)

WHO-Stadium	
0	kein Tumoranzeichen
1	Tumor unilateral, geringgradige oder keine Knochendestruktion
2	Tumor bilateral und/ mäßige Knochendestruktion
3	Tumorinvasion in Nachbarstrukturen

WHO = World Health Organisation

Mittlerweile gibt es modifizierte Stadieneinteilungen, wie z. B. aus Tabelle 3 ersichtlich (MCENTEE et al. 1991, THEON et al. 1993, ADAMS et al. 1998, ADAMS et al. 2005).

Tabelle 3: Modifizierte WHO- Stadieneinteilung (nach THEON et al. 1993)

modifiziertes WHO- Stadium	
1	unilateral/bilateral Nasenhöhle, ohne Beteiligung des Sinus frontalis
2	bilateral, mit Beteiligung des Sinus frontalis und Knochendestruktion

WHO = World Health Organisation

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen: Aspergillose, andere Pilzinfek-tionen, Fremdkörper, Trauma, Osteomyelitis, chronisch-eitrige Rhinitis, allergische Rhinitis, Zahnwurzelabszess, Koagulopathie (rein blutiger Ausfluss) und Leishma-niose (FONT et al. 1996, TASKER et al. 1999).

5.6 Therapie und Prognose

5.6.1 Nicht- oder medikamentell therapierte Hunde

Ohne spezifische Therapie überleben Hunde nach dem Zeitpunkt der Diagnose 2 - 5 Monate (KESSLER 2005, RASSNICK et al. 2006, WITHROW und VAIL 2007). Die Prognose für Tiere mit Epistaxis ist signifikant schlechter als für Tiere ohne Epistaxis (RASSNICK et al. 2006). Eine vorübergehende Besserung auf Antibiose und Kortikosteroide lässt sich durch eine den meisten Neoplasien der Nasen- und Stirnhöhle sekundär vorliegende bakterielle Rhinitis erklären (KESSLER 2005).

5.6.2 Chirurgie

Verschiedene Studien belegen, dass eine alleinige Chirurgie keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat (MACEWEN et al. 1977, NORRIS und LAING 1985). Im Median werden Überlebenszeiten von 3 - 5 Monaten erreicht (MADWELL et al. 1976, MACEWEN et al. 1977). Sehr häufig sind die Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhlen nahe bei Gehirn und Augen lokalisiert und / oder gehen mit Osteolyse der benachbarten Strukturen einher, weshalb eine Exzision im Gesunden meistens nicht möglich ist. Eine radikale Rhinotomie ist mit einem erhöhten Risiko perioperativer Morbidität und Mortalität verbunden (MACEWEN et al. 1977). Die Chirurgie wird nur in Kombination mit der Radiotherapie als sinnvoll angesehen (THRALL et al. 1983, ADAMS et al. 1987, EVANS et al. 1989).

5.6.3 Radiotherapie

5.6.3.1 „Kurative“ Bestrahlung

Bei intranasalen Neoplasien des Hundes ist derzeit die Bestrahlungstherapie als beste Behandlungsoption anzusehen (ADAMS et al. 1987, THEON et al. 1993, KESSLER 2005). Ältere Studien beschreiben vorwiegend die Therapie mit niedrigeren Energien (Orthovoltage) und somit geringerer Eindringtiefe. Eine vorausgehende zytoreduktive Operation hat in der Mehrheit der Studien einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (THRALL et al. 1983, ADAMS et al. 1987). Bei den heute eingesetzten hochenergetischen Bestrahlungsgeräten (Cobalt⁶⁰, Linearbeschleuniger, Protonen) halten die meisten Autoren eine vorherige Operation nicht mehr für erforderlich (ADAMS et al. 1987, MCENTEE et al. 1991, THEON et al. 1993). ADAMS et al. (1987) zeigen in einer Studie mit 67 Hunden,

dass bei einer Megavoltagebestrahlung eine zytoreduktive Operation keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

In einer neueren Studie vergleichen ADAMS et al. (2005) die Überlebenszeiten bei alleiniger Radiotherapie (40 Hunde) mit einer Kombinationstherapie von neoadjuvanter Megavoltagebestrahlung (13 Hunde) und zytoreduktiver Operation. Hunde, bei denen nach Beendigung der Strahlentherapie in der Kontrolluntersuchung (CT) noch Tumormasse nachgewiesen wurde, werden einer Operation unterzogen. Die zwei- bis dreijährige Überlebensrate in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie ist deutlich niedriger (24% / 44%) als die der Vergleichsgruppe mit neoadjuvanter Bestrahlung und Operation (58% / 69%) therapierten Hunde. Perioperative Komplikationen wie Blutungen und subkutane Emphyseme werden bei zehn Hunden beschrieben. Weiterhin werden in dieser Gruppe vermehrt chronische Rhinitiden (9 Hunde) und Osteomyelitis bzw. Osteonekrosen (4 Hunde) beobachtet.

Die Bestrahlung wird in der Regel mit „kurativer“ Intention durchgeführt. Es werden 48 - 64 Gy appliziert, die auf 12 - 19 Fraktionen verteilt werden. Früher wurden die Bestrahlungen häufig nach dem „Montag - Mittwoch - Freitag“ - Schema ausgeführt (ADAMS et al 1987, EVANS et al. 1989, THEON et al 1993). Neuere Bestrahlungsprotokolle sehen tägliche Bestrahlungen mit geringerer Einzeldosis auf der Grundlage von Schnittbildverfahren (CT und MRT) vor. Wegen der besseren Dosisverteilung ist eine computergestützte Bestrahlungsplanung anzustreben (MCENTEE et al. 1991).

Nach der Literatur werden bei kurativen Bestrahlungen in der Regel mediane Überlebenszeiten von 7 - 13 Monaten erreicht. Ca. 35 - 60% der behandelten Hunde leben länger als ein, 17 - 40% der Patienten länger als zwei Jahre (ADAMS et al. 1987, THEON et al. 1993, HENRY et al. 1998, LADUE et al. 1999, NORTHRUP et al. 2001, KESSLER 2005, WITHROW und VAIL 2007, YOON et al. 2007). Lediglich in zwei Studien (TRALL und HARVEY 1983, ADAMS et al. 2005) werden wesentlich höhere mediane Überlebenszeiten (19,7 Monate und 23 Monate) beschrieben.

Bei Bestrahlungsdosen bis zu 50 Gy rezidiert ein hoher Prozentsatz der Tumoren im Bestrahlungsvolumen. Aus diesem Grund versuchen THRALL et al. (1993a) mittels einer „boost Technik“ eine bessere lokale Tumorkontrolle zu erlangen. Die Gesamtdosis wird erhöht, indem im Rahmen eines Protokolls (16 x 3 Gy, täglich) zusätzliche Dosen von 3 x 3 Gy (Therapie 2 x täglich) in der ersten Hälfte der

Therapie appliziert werden. Bei 11 von 18 Hunden treten inakzeptabel akute Nebenwirkungen (hgr. Mukositis, Desquamation, Ödeme, Schwellung und Puritus) auf, und es wird eine mediane Überlebenszeit von nur 5,9 Monaten erreicht. In einem weiteren Schritt wenden THRALL et al. (1993b) eine „shrinking field“-Technik an, um eine bessere Tumorkontrolle bei akzeptablen Nebenwirkungen zu erreichen. Dabei machen sie sich die Erkenntnis zu Nutze, dass die von den Geweben tolerierte Dosis umgekehrt proportional zum bestrahlten Volumen ist. THRALL et al. (1993b) und LADUE et al. (1999) können durch Einsatz der „shrinking field“-Technik keine besseren Ergebnisse in Bezug auf die akuten Nebenwirkungen und Überlebenszeit im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie erzielen.

ADAMS et al. (1987) berichten, dass bei Sarkomen für eine vergleichbare Tumorkontrolle eine höherer Dosis (> 44 Gy) erforderlich ist als bei Karzinomen.

In einer neueren Studie von YOON et al. (2007) werden verschiedene Bestrahlungsprotokolle verglichen. Die Überlebenszeiten korrelieren signifikant mit Bestrahlungsprotokollen, in denen drei oder mehr Fraktionen pro Woche mit einer Minstdosis von 37 Gy appliziert werden.

In der Literatur wird beschrieben, dass gegen Ende der Radiotherapie im Bestrahlungsfeld eine Dermatitis, Desquamation, Mukositis, Rhinitis, Konjunktivitis und teilweise auch eine Keratokonjunktivitis sicca auftreten können (OGILVIE und LARUE 1992, ADAMS et al. 1998). Diese Nebenwirkungen sind in der Regel medikamentös zu behandeln und gehen innerhalb eines Monats zurück mit Ausnahme der Keratokonjunktivitis sicca, die persistieren kann. Bei schweren akuten Strahlungsschäden kann es zu einem Korneaukulus, einer Uveitis sowie Haut- und Knochennekrosen kommen, sehr selten auch zu zentral nervösen Störungen und Netzhautablösung. Die sich erst nach Monaten oder Jahren manifestierenden chronischen Nebenwirkungen treten in der Regel an den okularen Strukturen auf, wobei Veränderungen im Bereich der vorderen Augenkammer, Katarakte, Glaskörper- und Retinaerkrankungen auftreten können (ROBERTS et al. 1987, CHING et al. 1990, JAMIESON et al. 1991, ADAMS et al. 1998).

Nebenwirkungen im Bereich des Auges beschreiben ROBERTS et al. (1987) und JAMIESON et al. (1991) bei 76% - 83,8% ihrer Patienten, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 58,6% bzw. 56,8% eintreten. 10,8% - 28% der Patienten entwickeln eine Katarakt. Die medikamentöse Behandlung zeigt in der Regel nur wenig Erfolg und hat erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität (JAMIESON et al.

1991). Seltener kommt es auch zu Gehirnnekrosen und palatinalen Osteonekrosen mit Bildung einer oronasalen Fistel (OGILVIE und LARUE 1992, NORTHROP et al. 2001).

Eine Protonen-Radiotherapie, die bisher nur in der Humanmedizin eingesetzt wird, hat den Vorteil im Vergleich zur Photonenbestrahlung, dass das Zielvolumen besser umschrieben ist, somit ein geringeres Nebenwirkungsrisiko für benachbarte Organe vorliegt und eine höhere Gesamtdosis applizierbar ist (KASER-HOTZ et al. 2002).

In der vorhandenen Literatur wird die Prognose der Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren gesehen. Soweit lediglich zwischen Karzinomen und Sarkomen unterschieden wird, sind sich die meisten Autoren einig, dass kein Zusammenhang zwischen dem Tumortyp und der Prognose besteht (MCENTEE et al. 1991, MORRIS et al. 1994, ADAMS et al. 1998). Jedoch haben Tiere mit nasalen Adenokarzinomen im Vergleich zu solchen mit Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierten Karzinomen eine längere Überlebenszeit (ADAMS et al. 1987, CORREA et al. 2003, YOON et al. 2007). In der Studie von THEON et al. (1993) wird insbesondere bei Hunden mit Chondrosarkomen die längste rezidivfreie Zeit beschrieben.

In der Literatur kann bei mehreren Autoren keine Korrelation zwischen dem Stadium des Primärtumors (nach der World Health Organisation (WHO)-Staging-System) und der Überlebenszeit gefunden werden. THEON et al. (1993) können mittels einer modifizierten Zweistadieneinteilung einen signifikanten Zusammenhang zwischen der rezidivfreien Zeit und dem Tumorstadium nachweisen. Sie beschreiben bei Hunden mit bilateralen Neoplasien, Beteiligung der Stirnhöhle und Destruktion des Knochens (Stadium 2) signifikant kürzere Überlebenszeiten als bei Hunden mit unilateralen oder bilateralen Neoplasien ohne Beteiligung der Stirnhöhle. Die Gefahr der Rezidivierung ist bei Hunden mit Stadium zwei 2,3-fach höher als bei Stadium eins.

Das Vorliegen einer Gesicht deformation und das Fortbestehen klinischer Symptome nach Therapieende sind laut NORTHROP et al. (2001) prognostisch ungünstig. Nach ihrer Studie ist die mediane Überlebenszeit von Hunden mit einer Gesichtsdeformation (mediane ÜZ 4,4 Mo) deutlich geringer als die von Hunden ohne Gesichtsdeformation (mediane ÜZ 13,4 Mo).

THRALL et al. (1993a) beschreiben bei Patienten mit nachweisbarer Tumorremission (CT-Untersuchung) eine signifikant längere mediane Tumorkontrolldauer als bei solchen ohne Tumorrückgang (389 versus 161 Tage).

In einer retrospektiven Studie mit 42 Hunden mit Adenokarzinomen der Nasenhöhle, wird bei Metastasen in die regionalen Lymphknoten oder in die Lunge eine mediane Überlebenszeit von zwei Monaten festgestellt, unabhängig von der Art der Therapie. Bei Hunden ohne Metastasen dagegen werden mediane Überlebenszeiten von 12 Monaten beschrieben (HENRY et al. 1998).

MCENTEE et al. (1991) sehen einen Grund für bessere Überlebenszeiten (median 12,8 Mo) im Vergleich zu älteren Studien in den mit Computer berechneten Behandlungsplänen.

LADUE et al. (1999) berichten in einer retrospektiven Studie mit 130 Hunden über folgende sich negativ auf die Überlebenszeit auswirkende Faktoren: Alter > 10 Jahre, regionäre Lymphknotenmetastasen, fortgeschrittenes Tumorstadium (nach der modifizierten Stadieneinteilung, THEON et al. 1993), Megavoltagebestrahlung, Gesamtdosis > 55 Gy und Anwendung der „boost technik“.

5.6.3.2 Palliative Bestrahlung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es wenige publizierte Informationen über die Möglichkeiten und Grenzen palliativer hypofraktionierter Bestrahlungen intranasaler Neoplasien beim Hund.

MORRIS et al. (1994) vergleichen in ihrer Publikation die Ergebnisse von 12 palliativ bestrahlten Hunden mit denen einer Kontrollgruppe (n = 14), bei der eine Rhinotomie vorausgegangen ist. In der Gruppe der palliativ bestrahlten Hunde wird (36 Gy in 4 Fraktionen à 9 Gy, wöchentlich) eine mediane Überlebenszeit von 441 Tagen mit einer Streuung von 301 – 1400 Tage erreicht (1- bzw. 2-Jahres Überlebensrate von 58% und 13%). Die Ergebnisse der Kontrollgruppe mit einer medianen Überlebenszeit von 595 Tagen sind höher jedoch statistisch nicht signifikant.

Eine neuere Studie mit 56 Hunden zeigt bei gleicher Fraktionierung und Dosis eine Besserung der klinischen Symptome bei 53 der 56 Hunde. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 212 Tagen (Streubreite 38 – 386 Tage, 1- bzw. 2-Jahres Überlebensrate 45% und 15%) (MELLANBY et al. 2002). Es wird von geringgradigen Nebenwirkungen, wie Alopezie, Mukositis, Konjunktivitis berichtet. In einem Fall tritt als schwerwiegende Nebenreaktion eine Erblindung auf.

5.6.3.3 Brachytherapie

Die Brachytherapie als Therapieform für Nasenhöhliertumoren ist bisher nur selten durchgeführt worden (WHITE et al. 1990, THOMPSON et al. 1992, Klueter et al. 2006). Der Vorteil dieser Technik ist eine kürzere Behandlungszeit und die Möglichkeit der Applikation von höheren Dosen mit Schonung des umliegenden Gewebes. Die durchschnittlichen und medianen Überlebenszeiten liegen bei 3,1 und 7,1 Monaten. Klueter und Mitarbeiter (2006) berichten in einer neueren Studie mit 15 therapierten Hunden von einer medianen Überlebenszeit von 17 Monaten.

5.6.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie intranasaler Tumoren des Hundes ist bislang selten beschrieben. Einzelfallberichte zeigen eine Symptomverbesserung und Tumorremission bei primärer Chemotherapie und geben Hinweise auf die Wirksamkeit dieser Therapieform (KNAPP et al. 1988, HAHN et al. 1992, LANGOVA et al. 2004). KNAPP et al. (1988) berichten nach systemischer Chemotherapie (Cisplatin) von einer partiellen Remission bei einem von drei Hunden mit intranasalem Adenokarzinom. HAHN et al. (1992) hat bei elf Hunden unter Monotherapie mit Cisplatin eine durchschnittliche bzw. mediane Überlebenszeit von 32,7 und 20 Wochen, zwei Hunde zeigen eine komplette, einer eine partielle Remission. Bei allen Hunden zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch Rückgang von klinischen Symptomen (insbes. Nasenausfluss) 1 - 2 Wochen nach Beginn der Chemotherapie. Bei allen Hunden treten vorübergehend Nebenwirkungen aufgrund der Gabe von Cisplatin auf. Ohne Erfolg ist der Versuch von ROGERS et al. (1996), einen Hund mit Plattenepithelkarzinom mit Cisplatin und Mitoxantron zu behandeln. In einer neueren Arbeit von LANGOVA et al. (2004) werden acht Hunde im Wechsel mit Doxorubicin, Carboplatin und Piroxicam behandelt. Bei vier Hunden ist mittels CT eine komplette Remission, bei zwei eine partielle Remission und bei zwei weiteren kein weiteres Wachstum des Tumors nachzuweisen. Eine Symptomverbesserung ist bei allen Hunden nach der zweiten Chemotherapie zu verzeichnen.

5.6.5 Radiotherapie und adjuvante Chemotherapie

Es gibt in der Veterinärmedizin wenig Literatur, die über eine Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie berichtet.

5.6.5.1 „Kurative“ Bestrahlung und adjuvante Chemotherapie

Gute Ergebnisse können LANA et al. (1997) zeigen, indem sie zusammen mit einer Megavoltagebestrahlung (mittlere Totaldosis: 49,5 Gy) das radiopotenzierende Chemotherapeutikum Cisplatin in Form eines slow release delivery system applizieren (OPLA®-PT intramuskuläres Implantat). Mittlere Überlebenszeiten liegen bei 580 Tagen. Die Kontrollgruppe, die nur bestrahlt wird, überlebt im Durchschnitt 255 Tage weniger. NADEAU et al. (2004) erzielen bei 18 Hunden, die eine Kombinationstherapie aus kurativer Megavoltagebestrahlung (48 - 50 Gy) und niedrig dosiertem Cisplatin erhalten ($7,5\text{mg}/\text{m}^2$, Applikation - 20 min vor der Bestrahlung), mediane Überlebenszeiten von 330 Tagen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe gibt es in Bezug auf die medianen Überlebenszeiten und Bestrahlungsnebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei ist zu beachten, dass 6 der 18 Hunde aus Gründen von Nebenwirkungen des Chemotherapeutikums (Azotämie, Nierenwerterhöhungen) nicht die geplanten sechs Cisplatinapplikationen erhalten. In einer Studie von LEBLANC et al. (2004) erhalten 15 Hunden zusätzlich zu einer kurativen Bestrahlung (Gesamtdosis 50 Gy) 2 x täglich das radiopotenzierende Gemcitabine ($50\text{mg}/\text{m}^2$ KOF). Bei 80% der Hunde ist eine Reduzierung der Dosis oder Verschiebung bzw. Abbruch der Chemotherapie erforderlich. Es zeigen sich sowohl hämatologische Toxizität (mgr. - hgr. Neutropenie) als auch erhöhte Bestrahlungsnebenwirkungen (hochgradige Dermatitis, Mukositis und okuläre Nebenwirkungen).

5.6.5.2 Palliative Bestrahlung und adjuvante Chemotherapie

Die Kombination von Chemotherapie und palliativer Bestrahlung bei intranasalen Tumoren des Hundes ist bislang nach unserem Wissen wissenschaftlich nicht untersucht worden.

6 Eigene Untersuchungen

Bei Hunden mit intranasalen Tumoren wurde eine Kombinationsbehandlung mit hypofraktionierter Bestrahlung und Chemotherapie durchgeführt, um deren Einsatz als palliative Therapie in der Kleintiermedizin zu untersuchen.

6.1 Material und Methoden

6.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden 25 Hunde mit histologisch nachgewiesenen Tumoren der Nasenhöhlen (Karzinome, Sarkome und Ästhesioneuroblastome) einbezogen. Hunde mit intranasalen malignen Lymphomen und schweren nicht tumorassoziierten Störungen des Allgemeinbefindens wurden ausgeschlossen.

6.1.2 Diagnostik

Die Diagnostik gliederte sich in:

- Anamnese und klinische Allgemeinuntersuchung,
- Computertomographie der Nasen- und Nasennebenhöhlen, auf dieser Grundlage Feststellung von Ausdehnung und Lokalisation bzw. Stadieneinteilung.

Lokalisation: Einteilung in kraniale und kaudale Nasenhöhle; kranial: vom Naseneingang bis zum Auge; kaudal: vom Auge bis zum Ende der dahinter liegenden Nasenhöhle.

Stadieneinteilung des Primärtumors nach dem TNM-Schema der WHO „World Health Organisation“ wie in Tabelle 2 dargestellt (OWEN 1980). Für die Einteilung wurden die verwendeten Begriffe „geringgradig“ und „mäßig“ genauer definiert:

- „Stadium 1: Tumor unilateral, geringgradige oder keine Knochendestruktion“ – geringgradige Osteolyse bezogen auf maximal zwei Schädelknochenanteile ohne Invasion in Nachbarstrukturen.
- „Stadium 2: Tumor bilateral und / oder mäßige Knochendestruktion“ - mäßige Osteolyse bezogen auf mehr als zwei Schädelknochenanteile ohne Invasion in Nachbarstrukturen.
- „Stadium 3: Tumordinvasion in Nachbarstrukturen“ – dazu zählten orbita, os nasale, os palatinum, nasopharynx, bulbus olfaktorius und weitere extranasale Strukturen. Eine Verschattung der sinus frontalis ohne

Osteolyse und Invasion in Weichteilstrukturen wurde nicht berücksichtigt, da eine eindeutige Differenzierung zwischen Sekret und Tumormasse nicht in allen Fällen möglich war.

- Histologischer Nachweis der Neoplasie (Biopsie: normograde Biopsie mit Biopsiezangen, Tru-Cut oder Zangen-Biopsie transpalatinal oder durch das os nasale, rhinoskopische oder CT gestützte Biopsie sowie offene chirurgische Biopsie). Bei Vergrößerung der regionären Lymphknoten – Feinnadelaspiration, ggf. Biopsie des Lymphknotens.
- Hämatologie (Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzählung, Differenzialblutbild per Vet ABC (Scil animal blood counter) oder per Laser cyte (Ideex Lab),
- Serumchemie (Harnstoff-N, Kreatinin, Gesamtprotein, Serumalbumin, Globuline, anorganisches Phosphat, Gesamtbilirubin, ALT, ALKP, Glucose, α -Amylase, Lipase, Calcium),
- Urinanalyse (spezifisches Gewicht, Combur – Test ® (Leukozyten, Nitrit, PH-Wert, Protein, Glucose, Ketone, Urobilinogen, Bilirubin, Blut, Hämoglobin),
- Untersuchung des Thorax auf Metastasen in Lunge und Lymphknoten:
 - computertomographische Untersuchung des Thorax (Spiral-CT) in vollständiger Inspiration unter Atemhemmung,
- Augenuntersuchung:
 - Schirmertest (Referenzbereich 19,8 + / - 5,3 mm / min (PLUM 2005))
Einteilung in geringgradig (≥ 10 - 15 mm), mittelgradig (5 - < 10 mm), hochgradig (< 5 mm) herabgesetzte Tränenproduktion),
 - Fluoreszeintest (positiv / negativ).

6.1.3 Anästhesie

Für eine genaue Lagerung und Fixierung bei der Computertomographie und der Bestrahlung wurden die Patienten narkotisiert. Das Narkoseprotokoll bestand aus:

- intravenösem Zugang,
- Narkoseinduktion mit Diazepam 0,5 - 1 mg/kg KM, i. v. (diazep-ct 10 mg/2 ml, ct-Arzneimittel GmbH, Berlin, Deutschland); und Propofol 2 - 4 mg/kg KM, i. v. (Narcofol®, CP-Pharma, Burgdorf, Deutschland),
- Intubation (orotracheal),

- Narkoseerhaltung - Inhalationsanästhesie mit Sevofluran-Sauerstoff-Gemisch, Einleitung 6 - 8 Volumen %, Erhaltung 3 - 4 Volumen % (Sevorane®, Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) oder Isofluran-Sauerstoff-Gemisch, Einleitung 3 - 4 Volumen %, Erhaltung 0,6 - 1.5 Volumen %; Sauerstoff 0,4 - 0,6 l/min Isoba®, (ESSEX TIERARZNEI; München, Deutschland).

6.1.4 Geräte

6.1.4.1 Computertomograph

Die computertomographischen Untersuchungen wurden in der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere in Hofheim durchgeführt. Bis August 2005 war ein Toshiba CT (Asteion Model TSX – 021B) im Einsatz, danach ein Toshiba CT (Asteion Model TSX-021A). Beide Geräte arbeiteten mit einer Software für dreidimensionale Darstellungen.

Zur Untersuchung der Nasen- und Nasennebenhöhlen wurden ein Knochen und Weichteilfenster mit einer Schichtdicke von 1 - 2 mm (Spannung von 120 kV, Stromstärke 50 mA) gewählt. Bei allen Hunden wurde zusätzlich zum Nativ-CT ein CT mit nichtionischem Röntgenkontrastmittel (Conray® / Optiray® 320 Lösung, 2 mg/kg Kontrastmittel) erstellt. Die CT-Scans des Thorax erfolgten mit 1 - 2 mm Schichtdicke (Spiral-CT, Spannung von 120 kV, Stromstärke von 30-50 mA).

6.1.4.2 Cobalt⁶⁰-Teletherapieanlage

Für die Radiotherapie kam eine Cobalt⁶⁰-Teletherapieanlage von Philips zum Einsatz.

6.1.5 Therapie

6.1.5.1 Bestrahlungstherapie

Die Bestrahlung fand in der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere in Hofheim mittels einer Cobalt⁶⁰-Teletherapie Anlage statt. Auf der Grundlage eines in der Veterinärmedizin häufig verwendeten palliativen Bestrahlungsprotokolls und der Erfahrungen sowie guter Resultate einer Vorstudie an der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere in Hofheim wählten wir ein Bestrahlungsprotokoll von 3 x 8 Gy an den Tagen 0 - 7 - 21 (BATEMAN et al. 1994, SCHWIETZER et al. 2005).

6.1.5.2 Chemotherapie

Als adjuvante Chemotherapie zur Bestrahlungstherapie wurde in drei bis vier wöchigem Abstand fünfmal Carboplatin appliziert. Carboplatin wurde aufgrund der nachgewiesenen radiosensitivierenden Wirkung, der geringen Nebenwirkungen und der leichten Handhabung (keine Diurese erforderlich) gewählt (DOUPLE et al. 1985, COLIN 1994). Die Carboplatinapplikation 250 - 300 mg/m² KOF i. v. (CARBO-cell® 10mg/ml, cell pharm GmbH, Hannover, Deutschland) erfolgte ambulant als zwanzigminütige Infusion. Als prophylaktisches Antiemetikum wurden die Hunde vor jeder Chemotherapie mit Ondansetronhydrochlorid 4mg/Hd vorbehandelt (Zofran 4 mg, Pharma Westen GmbH, Leverkusen, Deutschland). Bei Bedarf wurde zusätzlich Metoclopramidhydrochlorid 0,5 mg/kg KM, i. v. gegeben (MCP-ct 10 mg/2 ml, ct-Arzneimittel GmbH, Berlin, Deutschland). Vor jeder Chemotherapie fand auf Grund der myelosuppressiven Wirkung des Carboplatins eine Kontrolle der hämatologischen Werte statt (Leukozyten bei 6,0 G/l, Thrombozytenzahl > 150.000/µl) und vor jeder zweiten eine Nierenwertkontrolle (Harnstoff-N, Kreatinin). Um eine radiosensitivierende Wirkung zu erzielen, sollte die erste Chemotherapie möglichst 20 Minuten vor der ersten Bestrahlung, die zweite nach Möglichkeit 20 Minuten vor der letzten Bestrahlung stattfinden. Nach Beendigung der Bestrahlungstherapie erfolgten drei weitere Applikationen im Abstand von drei bis vier Wochen.

6.1.6 Bestrahlungsplanung

Die Grundlage der Therapieplanung war die Computertomographie des Schädels. Ermittelt wurden Tumorausdehnung sowie die Distanz zu angrenzenden Risikoorganen (Augen, Gehirn). Bei Festlegung der Feldgröße wurde, wenn möglich, zusätzlich zur Tumorausdehnung ein Sicherheitsrand von 0,5 - 1 cm berücksichtigt. Abhängig von der Tumorlokalisation und -ausdehnung wurden zwei bis drei Bestrahlungsfelder (dorsal, lateral rechts und links) am Patienten eingerichtet. Bei Einbezug des Auges wurde von dorsal ein Bleiblock in den Bestrahlungsgang eingelegt und somit das im Bestrahlungsfeld liegende Auge von lateral teilweise ausgeblendet. Auf gleiche Weise - abhängig von der Tumorausdehnung - wurde der Nasenspiegel von dorsal partiell oder komplett ausgeblockt. Zusätzlich musste aufgrund der Größe des Kopfes bei dolichocephalen Rassen zur besseren Dosisverteilung ein Keil „Wedge“ (von 30° / 45°) in den lateralen Strahlengang

eingefügt werden, weshalb ein Schutz des Auges von lateral technisch nicht möglich war. Der sinus frontalis wurde ins Bestrahlungsfeld einbezogen, wenn die Computertomographie eine Verschattung in diesem Bereich zeigte. Bei allen kaudal in der Nasenhöhle lokalisierten Tumoren wurden der rostrale Anteil des Gehirns und der bulbus olfaktorius partiell mit bestrahlt. Die Feldgrenzen und wichtige Anhaltspunkte wurden rasiert und mittels eines wasserfesten Stiftes farbig markiert. Seit Oktober 2005 kam zusätzlich eine computergestützte Bestrahlungsplanung zum Einsatz (Cadplan, Varian Medical System 2000).

6.1.7 Nachkontrollen

Während und nach der Therapie erfolgten regelmäßige Kontrolluntersuchungen, die in der Regel in der Tierklinik Hofheim durchgeführt wurden (vgl. Tabelle 4).

Hierbei wurden folgende Untersuchungen ausgeführt:

- Klinische und anamnestische Untersuchungen bezüglich:
 - Allgemeinbefinden,
 - Symptomveränderung:
 - a) Veränderung der Häufigkeit des Nasenausflusses („geringgradig“ \leq dreimal wöchentlich, „mittelgradig“ $>$ dreimal wöchentlich, „hochgradig“ = mehrmals täglich),
 - b) Veränderungen des Charakters des Nasenausflusses (Differenzierung in blutig, purulent, serös und deren Kombinationen),
 - c) Veränderung weiterer Symptome (Stridor, Würgen, Röcheln, Hecheln, Niesen, Dolenz, Inappetenz und Apathie).
 - Nebenwirkungen der Strahlentherapie insbesondere am Auge (Schirmer und Fluoreszeintest), Einteilung der Strahlenreaktionen nach SEEGEN-SCHMIEDT et al. 2004 (vgl. Tabelle Nr. 5),
 - Nebenwirkungen der Chemotherapie.
- Hämatologie, Nierenwert- oder komplette blutchemische Untersuchung (Harnstoff- N, Kreatinin, Gesamtprotein, Alanin-Amino-Transferase, Alkalische Phosphatase, Glucose),
- Computertomographische Untersuchungen:
 - CT- Nasen- Nasennebenhöhle – anhand von 1 mm Transversalschichten, mit und ohne Kontrastmittel- Vermessung des Tumors der Nasen-, Nasennebenhöhlen im Verlauf der Behandlung, Festlegung der

Haupttumormasse und deren Vermessung (Breite x Höhe) im Therapieverlauf.

Einteilung in:

- progressive Erkrankung (> 25 % Zunahme Tumolvolumen),
- stabile Erkrankung (\leq 25% Zunahme Tumolvolumen),
- partielle Remission (\geq 50% Abnahme Tumolvolumen),
- komplette Remission (100% Abnahme Tumolvolumen).
- Spiral-CT des Thorax und erste CT-Nachkontrolle erfolgten zum Zeitpunkt der letzten Bestrahlung und dann zusammen mit der letzten Chemotherapie, anschließend in zwei bis dreimonatigen Abständen. Bei Verschlechterung des Allgemeinbefindens wurde nach Möglichkeit unabhängig von diesem Schema ein CT angefertigt.
- Dokumentation des Todestages und Grund der Euthanasie, bzw. Abbruch der Therapie.

Tabelle 4: Therapie und Nachkontrollen im zeitlichen Verlauf

Therapie	CT (NH, SF)	CT (Thorax)	BB, BS/ NW	STT, FL-Test
1.Bestrahlung + Carboplatin 1 0. Tag	x	x	BB, BS	x
2.Bestrahlung 7. Tag				x
3.Bestrahlung + Carboplatin 2 21. Tag	x	x	BB	x
Carboplatin 3 ca. 42. Tag			BB, NW	x
Carboplatin 4 ca. 63. Tag			BB	x
Carboplatin 5 ca. 84. Tag	x	x	BB, BS	x
Wiedervorstellung alle 2-3 Monate	x	x	BB, BS	x

ca. = circa, CT = Computertomographie, NH = Nasenhöhle, SF = sinus frontalis, BB = Blutbild, BS = Blutserum, NW = Nierenwerte, STT = Schirmertest, FL-Test = Fluoreszeintest

6.1.8 Kriterien für Symptomverbesserung

Folgende Kriterien wurden für eine Symptomverbesserung definiert:

- Häufigkeit des Nasenausflusses - Rückgang in Grad (geringgradig, mittelgradig, hochgradig),
- Charakter des Nasenausflusses - Rückgang von blutig oder purulentem Charakter auf serösen,
- weitere Symptome (Stridor, Würgen, Röcheln, Hecheln, Niesen, Dolenz, Inappetenz, Apathie) - vollständiger Rückgang.

Die Veränderung von Häufigkeit und Charakter des Nasenausflusses galt als wichtiger Indikator für die Wirksamkeit dieser palliativen Therapie, ebenso die Änderung weiterer Symptome. Zur Beurteilung der tumorassoziierten Symptome wurden herangezogen: die Angaben der Besitzer und die Befunde am Tag der Erstvorstellung, zum Zeitpunkt der Therapieabschnitte (erste Bestrahlung und adjuvante Chemotherapie bis fünfte Chemotherapie) und der Wiedervorstellungstermine, außerdem telefonische Angaben der Besitzer während der Intervalle zwischen den Therapie- bzw. Wiedervorstellungsterminen in 14-tägigen Abständen.

6.1.9 Einteilung der Bestrahlungsnebenwirkungen

Nach SEEGENSCHMIEDT (2004) wurden die Strahlenreaktionen in akute (Tag 1 - 90 nach Beginn der Radiotherapie) und chronische Nebenwirkungen (> Tag 90 nach Beginn der Radiotherapie) unterschieden. Ebenfalls nach SEEGENSCHMIEDT (2004) erfolgte die Gradeinteilung der Strahlenreaktionen am Auge (vgl. Tabelle 5). Diese Einteilung wurde durch folgende Angaben ergänzt:

- Grad 1 - vorübergehende geringgradig (Schirmer – Test ≥ 10 -15 mm) bzw. mittelgradig (Schirmer – Test 5 - <10 mm) reduzierte Tränenproduktion,
- Grad 2 - „trockenes Auge“: permanent reduzierte Tränenproduktion (Schirmer – Test < 5mm).

Tabelle 5: Bestrahlungsnebenwirkungen am Auge (SEEGENSCHMIEDT 2004)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
akut	ggr. Konjunktivitis / Keratitis mit / ohne Injektion der Sklera, temporär reduzierte Tränenproduktion	mgr. Konjunktivitis mit / ohne Keratitis, Iritis mit Photophobie, permanent reduzierte Tränenproduktion, „subjektive Visuseinschränkungen“	hgr. Keratitis mit Ulzeration der Kornea, akutes Glaukom, Panophthalmitis objektive Visuseinschränkung (Sehschärfe und Gesichtsfeld)	vollständiger Visusverlust
chronisch	Katarakt ohne Symptomatik, ggr. Keratitis, ggr. Ulzera Kornea	Katarakt mit Symptomatik, trockenes Auge, mgr. Ulzera Kornea, ggr. Retinopathie / Glaukom	hgr. Keratitis, hgr. Retinopathie mit / ohne Netzhautablösung, Glaukom	Panophthalmitis, vollständiger Visusverlust

ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig

6.2 Patientendaten

Alle Patienten stammen aus dem Patientengut der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere in Hofheim. In die Studie einbezogen wurden 25 Patienten aus den Jahren 2004 bis 2006. Die Patientendaten zu Therapiebeginn sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht Patientendaten zu Therapiebeginn (n = 25)

Patienten-Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (kg)
1	Husky	11	w	25
2	Briar-Mix	12	w	30
3	Golden Retriever	9	w	28,5
4	Stafford-Mix	6	m	38
5	Deutscher Schäferhund-Mix	7	wk	42,5
6	Labrador	3	m	26
7	Golden Retriever	10	w	32
8	Cocker-Mix	14	m	25,5
9	Deutscher Schäferhund	10	wk	39,9
10	Drahthaar-Mix	10	w	32
11	Rauhaardackel	12	mk	13,5
12	Golden Retriever-Mix	13	wk	25
13	Spitz-Mix	9	mk	11,2
14	Dobermann	7	m	39
15	Golden Retriever	11	w	31
16	Kleiner Münsterländer	10	m	25
17	Cocker-Mix	11	m	25
18	Golden Retriever	11	wk	36,1
19	Golden Retriever	7	m	38
20	Rottweiler	8	m	44,5
21	Dackel-Mix	9	wk	10,8
22	Rauhaardackel	17	m	10
23	Golden Retriever	9	m	34,4
24	Rottweiler	10	wk	47,6
25	Tibet Terrier	11	m	8,5

Nr. = Nummer, kg = Kilogramm, w = weiblich, wk = weiblich- kastriert, m = männlich, mk = männlich- kastriert, Mix = -Mischling

Unter den 25 Patienten befanden sich 16 Rassehunde: sechs Golden Retriever, zwei Rauhaardackel, ein Deutscher Schäferhund, zwei Rottweiler, ein Dobermann, ein

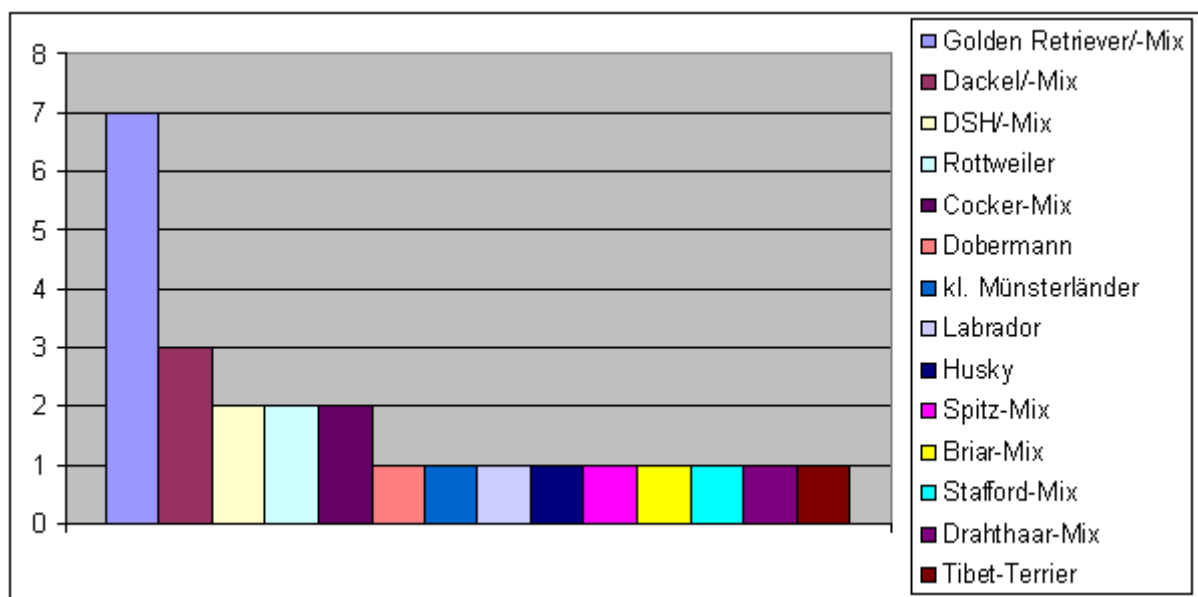
Husky, ein Labrador, ein Kleiner Münsterländer, ein Tibet Terrier und neun vorwiegend mittelgroße bis große Mischlingshunde (vgl. Tabelle 7, Graphik 1).

Tabelle 7: Einteilung in Mischlinge und Rassehunde (n = 25)

Rassehunde (n = 16)		Mischlinge (n = 9)	
	n		n
Rauhaardackel	2	Spitz-Mix	1
Tibet Terrier	1	Dackel-Mix	1
Golden Retriever	6	Golden Retriever-Mix	1
Husky	1	Deutscher Drahthaar-Mix	1
Labrador	1	Deutscher Schäferhund -Mix	1
Deutscher Schäferhund	1	Briar-Mix	1
Dobermann	1	Cocker Spaniel-Mix	2
Kleiner Münsterländer	1	Staffordshire-Terrier-Mix	1
Rottweiler	2		

n = Anzahl der Hunde

Graphik 1: Rasseverteilung der Hunde (n = 25)



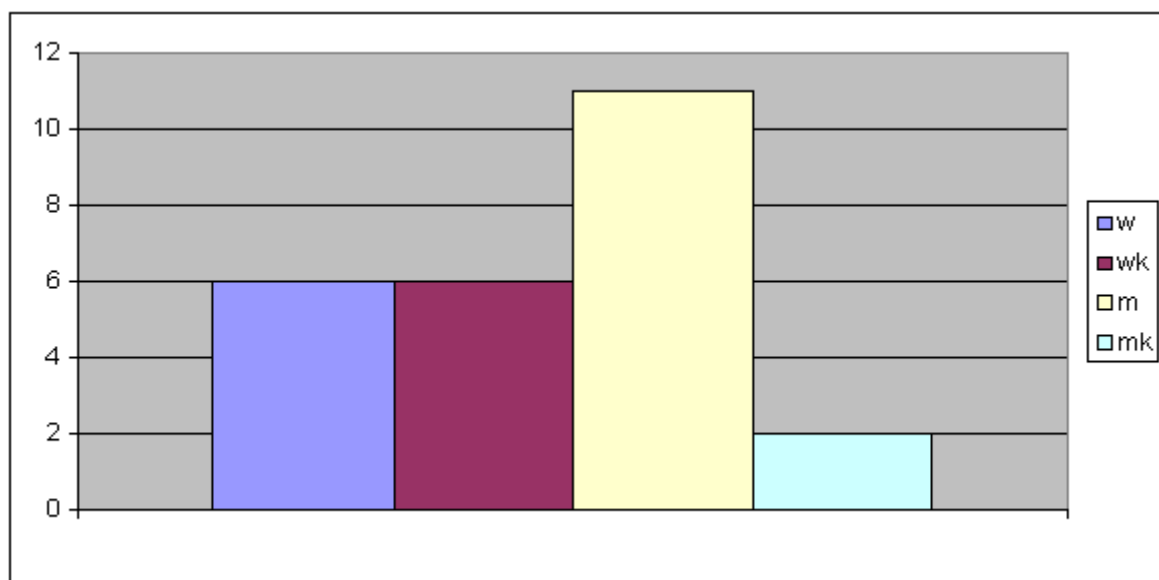
Mix = -Mischling, DSH = Deutscher Schäferhund

Zwölf Hunde waren weiblich, davon sechs weiblich kastriert und 13 Hunde waren männlich, zwei davon männlich kastriert (vgl. Graphik 2).

Das durchschnittliche Alter der behandelten Hunde lag bei 9,9 das mediane bei 10,0 Jahren, bei einer Streuung zwischen 3 und 17 Jahren (vgl. Graphik 3).

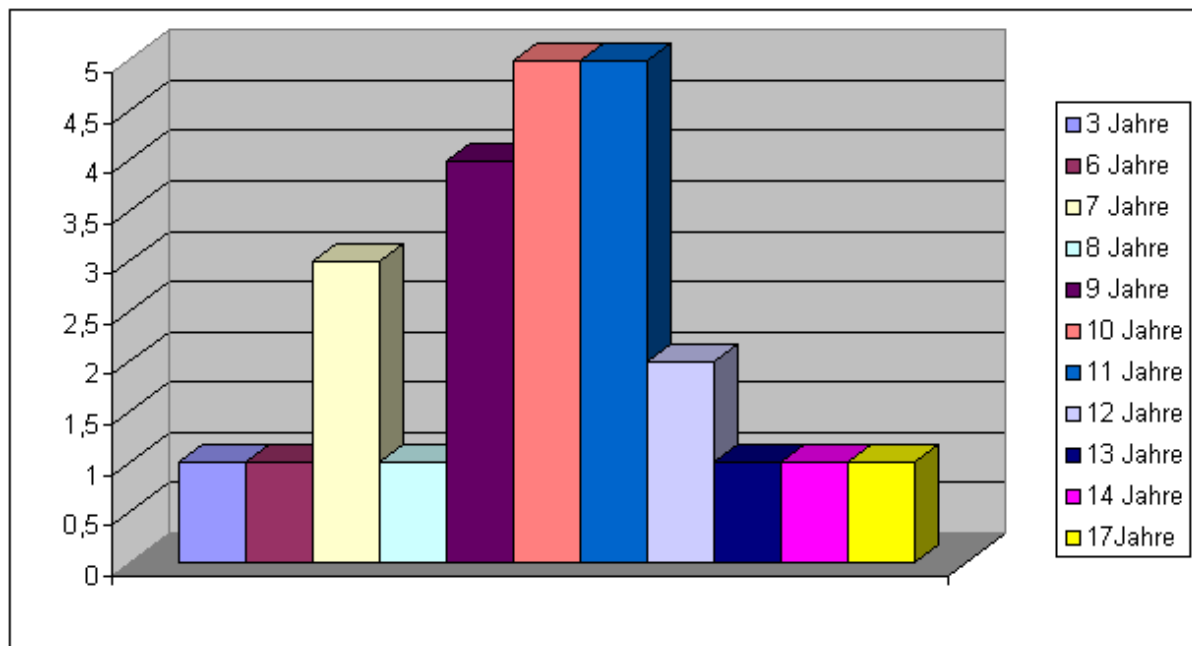
Zu Therapiebeginn wogen die Hunde zwischen 8,5 und 47,6 kg, im Durchschnitt 28,8 kg, median 30 kg. Davon wogen fünf Patienten (20%) weniger als 15 und 20 Patienten (80%) mehr als 15 Kilogramm.

Graphik 2: Geschlechtsverteilung der Hunde (n = 25)



w = weiblich, wk = weiblich- kastriert, m = männlich, mk = männlich- kastriert

Graphik 3: Altersverteilung der Hunde (n = 25)



6.3 Statistische Methoden

Die Datenhaltung und -auswertung erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig Universität Giessen. Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung des Statistikprogrammpakets BMDP, Release 7.0 durchgeführt (DIXON 1993).

Als Wirkungsdauer wurde der Zeitraum zwischen Symptomverbesserung und Wiederauftreten bzw. Verschlechterung der klinischen Symptome festgelegt. Für die progressionsfreie Zeit (pF) wurde das Intervall zwischen Therapiebeginn und Wiederauftreten bzw. Verschlechterung der klinischen Symptome definiert. Die Überlebenszeit umfasste die Zeitspanne von Therapiebeginn bis zum Todestag.

Wirkungsdauer-, Progressions- und Überlebenszeitanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Auf gleiche Weise wurden die Parameter Rasse (Rassehunde / Mischlingshunde), Alter (>10 Jahre / ≤ 10 Jahre), Geschlecht (m / w), Histologie (Karzinome, Sarkome, Ästhesioneuroblastome), Tumorstadium (Tumorstadium 1, 2, 3), Einbruch in die kribriiforme Platte und Tumorremission (stabil, Remission) bezogen auf Wirkungsdauer, progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit analysiert. Dabei wurden die Daten der Tiere zensiert, die zum Zeitpunkt der

statistischen Analyse noch am Leben oder aus nicht tumorbedingten Gründen gestorben waren.

Die statische Signifikanz wurde unter Berücksichtigung der zensierten Daten als einfaktorielles, nicht parametrisches Verfahren mit dem Log-Rank-Test (Mantel-Cox) und als multiple Auswertung mit mehr als einer Einflussgröße (Geschlecht, Alter, Rasse, Histologie, Tumorstadium, Invasion Kribriforme Platte) mit dem Cox-Regression-Test berechnet. Die statistische Signifikanz wurde definiert als $p \leq 0,05$.

7 Ergebnisse

7.1 Eingangsbefunde

7.1.1 Symptomatik

Die tumorassoziierten Symptome bestanden vorberichtlich durchschnittlich seit 1,9 Monaten. Ein Großteil der Patienten (n = 19, 76%) wurde beim Haustierarzt mit Antibiotika und oder Kortison vorbehandelt. Dies führte bei neun Patienten zu einer Symptomverbesserung für durchschnittlich 27,8 Tage (6 bis 42 Tage). Bei zwei Hunden wurde vom Haustierarzt eine dorsale Rhinotomie durchgeführt, wobei zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Tierklinik Hofheim bei einem Hund nach 100 Tagen (Patient 7) und bei einem zweiten nach 63 Tagen (Patient 10) ein Rezidiv mittels CT nachgewiesen wurde.

Gemäß den Einschlusskriterien zeigte keiner der Patienten zu Therapiebeginn schwere Störungen des Allgemeinbefindens. Dominierende Symptome waren Nasenausfluss (n = 25) und Stridor der oberen Atemwege (n = 16). Bei 22 Hunden verursachte das Tumorgeschehen einseitigen Nasenausfluss, der in der Mehrzahl der Fälle (n = 12, 48%) von mittelgradig blutigem Charakter war (vgl. Tabelle 8). Drei Hunde wurden aufgrund beidseitigen Nasenausflusses vorgestellt. Als zusätzliche Symptome konnten Würgen, Röcheln, Hecheln, Niesen, Dolenz, Schlafstörungen, Inappetenz und Apathie beobachtet werden (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 8: Lokalisation, Charakter und Häufigkeit des Nasenausflusses zu Therapiebeginn (n = 25)

Nasenausfluss		
Menge / Charakter	unilateral (n = 22)	bilateral (n = 3)
mgr. purulent	4	1
hgr. purulent	-	1
mgr. purulent-blutig	4	-
hgr. purulent- blutig	-	1
ggr. blutig	1	-
mgr. blutig	12	-
hgr. blutig	1	-

n = Anzahl Patienten, ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig

Tabelle 9: Tumorassoziierte Symptomatik der Patienten (n = 25)

Symptome	Anzahl der Patienten (n = 25)
Nasenausfluss	25
Stridor	16
Niesen	3
Inappetenz	3
Schlafstörungen	2
Würgen	2
Dolenz	2
Hecheln	2
Röcheln	1
Apathie	1

n = Anzahl Patienten

7.1.2 Laborergebnisse

Für die Eingangsdiagnostik wurden der Urin und das Blut untersucht (siehe 6.1.2 Material und Methoden).

Bei der Auswertung der Urinalysen ergaben sich keine signifikanten Abweichungen von den Referenzwerten.

Als häufigste Veränderung im Blutbild zeigte sich eine Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl (n = 11, 44%) bedingt durch eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten. Die Werte der Gesamtleukozyten reichten von $6,3 - 35,21 \times 10^3/\text{mm}^3$ (Referenzwert von $6 - 12 \times 10^3/\text{mm}^3$) und die der neutrophilen Granulozyten von $4,5 - 32,1 \times 10^3/\text{mm}^3$. Bei einem Teil der Patienten (n = 4) waren die Erythrozyten (RBC) mit Werten von $5,2 - 5,9 \text{ T/l}$ (Referenzwert von $6,0 - 9,0 \text{ T/l}$) erniedrigt.

7.1.3 Schirmer und Fluoreszeintest

Zu Therapiebeginn waren die Auswertungen des Schirmer- und Fluoreszeintestes bei allen Patienten im physiologischen Bereich von $19,8 + / - 5,3 \text{ mm / min}$.

7.1.4 Histologie

Histologisch nachgewiesen wurden zehn Karzinome, zehn Sarkome und fünf Ästhesioneuroblastome. Eine genauere histopathologische Differenzierung ist aus Tabelle 10 ersichtlich.

Tabelle 10: Histopathologische Befunde der Patienten (n = 25)

Karzinom (n = 10)		Sarkom (n = 10)		Ästhesioneuroblastom (n = 5)	
histopathol. Befund	n	histopathol. Befund	n	histopathol. Befund	n
niederdiff. Karzinom	4	niederdiff. Sarkom	5	Ästhesioneuroblastom	5
hochdiff. Adenokarzinom	4	Osteosarkom	2		
niederdiff. Adenokarzinom	2	Fibrosarkom	2		
		Chondrosarkom	1		

histopathol. = histopathologischer, n = Anzahl der Patienten, hochdiff. = hochdifferenziertes, niederdiff. = niederdifferenziertes

7.1.5 Tumorlokalisation, -stadien, -ausdehnung

Von 25 Tumoren betrafen 20 (80%) unilateral die kraniale und kaudale Nasenhöhle. Bei zwei Patienten erfasste der Tumor zusätzlich bereits die kaudalen Anteile der kontralateralen Nasenhöhle. Zwei Tumoren waren in der Nasenhöhle ausschließlich kaudal lokalisiert und einer kranial. Bei 24 Patienten wurde unilateral (n = 22) bzw. bilateral (n = 2) eine Verschattung der sinus frontalis diagnostiziert.

Eine Invasion in die Nachbarstrukturen konnte bei 16 Hunden (64%) nachgewiesen werden, neun davon mit einer Destruktion der kribriformen Platte und Einbruch ins Riechhirn (vgl. Tabellen 11, 13, Abbildungen 4, 5). Eine Invasion ins Riechhirn konnte insbesondere bei Patienten mit Ästhesioneuroblastomen (4 von 5), gegenüber Patienten mit Karzinomen (2 von 10) und Sarkomen (3 von 10) festgestellt werden.

Eine Deformation des Gesichtsschädels wurde bei acht Hunden (32%) diagnostiziert.

Abbildung 4 (links): Computertomographie Knochenfenster: Invasion in Nachbarstrukturen

Abbildung 5 (rechts): Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Invasion in Nachbarstrukturen

Ästhesioneuroblastom - linke und rechte kaudale Nasenhöhle verlegend, Osteolyse conchen, os lacrimale, os maxillare mit Durchbruch des Tumors in die orbita (Pfeil 1), Osteolyse der kribriiformen Platte mit Invasion ins Riechhirn (Pfeil 2), Verschattung des linken sinus frontalis.

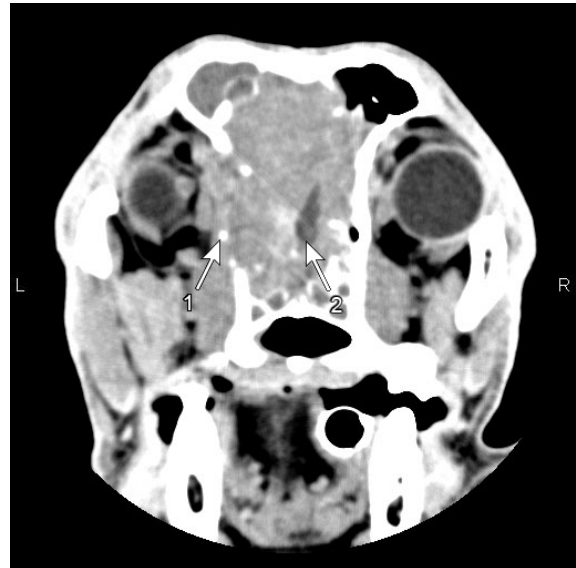
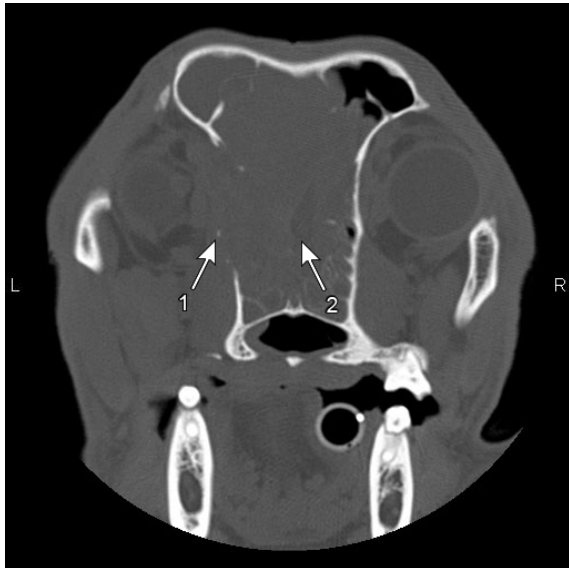


Tabelle 11: Invasion in Nachbarstrukturen (z.B. orbita, os palatinum, bulbus olfaktorius, nasopharynx) abhängig vom Tumortyp (n = 25)

Tumortyp	Anzahl der Patienten (n = 25)	Invasion in Nachbarstrukturen (n = 16)	Invasion Riechhirn (n = 9)
Karzinom	10	6	2
Sarkom	10	6	3
Ästhesioneuroblastom	5	4	4

n = Anzahl Patienten

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden neun Hunde (36%) dem Tumorstadium 1 (vgl. Abbildungen 6, 7) und 16 (64%) dem Tumorstadium 3 (vgl. Abbildungen 4, 5, 8, 9) zugeordnet. Zwei der Patienten im Stadium 3 wiesen eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten (n = 1) bzw. in die Lunge (n = 1) auf (vgl. Tabellen 12, 13).

Tabelle 12: WHO-Stadieneinteilung der Nasentumoren (n = 25)

Stadieneinteilung nach WHO (OWEN 1980)				
Tumortyp	T1 N0 M0 (n = 9)	T3 N0 M0 (n = 14)	T3 N1 M0 (n = 1)	T3 N0 M1 (n = 1)
Karzinom	4	5	0	1
Sarkom	4	5	1	0
Ästhesioneuroblastom	1	4	0	0

n = Anzahl der Patienten, N = regionärer Lymphknoten, M = Fernmetastase, WHO = World Health Organisation

Abbildung 6 (links): Computertomographie Knochenfenster: Tumorstadium 1

Abbildung 7 (rechts): Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Tumorstadium 1

Von der rechten Nasenhöhle ausgehendes Adenokarzinom, Kontrastmittel angereicherte Tumormasse mit Verlegung der kaudalen Nasenhöhle, Osteolyse Conchen (Pfeil).



Abbildung 8 (links): Computertomographie Knochenfenster: Tumorstadium 3

Abbildung 9 (rechts): Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Tumorstadium 3

Von der linken kaudalen Nasenhöhle (Riechhirn) ausgehendes Ästhesioneuroblastom - Invasion os frontale (Pfeil 1), orbita (Pfeil 2), bulbus olfaktorius (Pfeil 3).

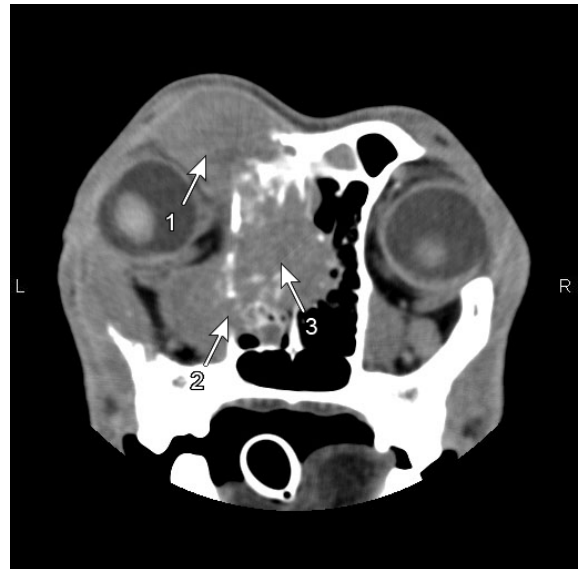
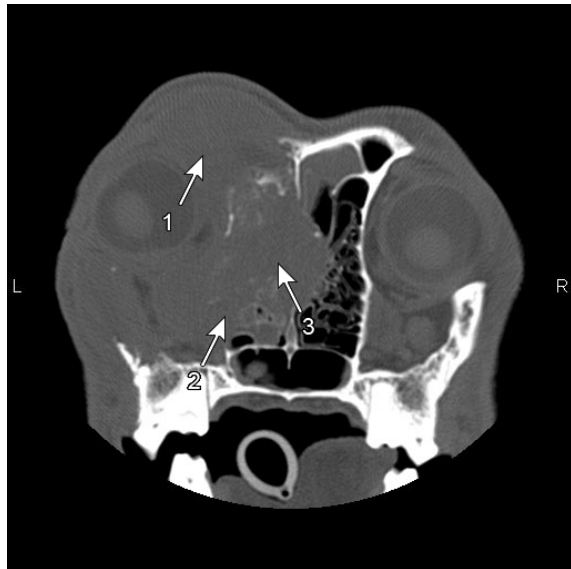


Tabelle 13: Histologie, Stadium und Lokalisation der Tumoren (n = 25)

Pat.-Nr.	Histologie	Tumorstadium	Lokalisation	Invasion in Nachbarstrukturen
1	Ästhesioneuroblastom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale, os frontale, orbita, b. olfact.
2	Ästhesioneuroblastom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. nasoph., b. olfact.
3	niederdiff. Karzinom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
4	niederdiff. Adenokarzinom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. orbita, nasoph.
5	niederdiff. Sarkom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale, nasoph., b. olfact.
6	Chondrosarkom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. orbita, nasoph.
7	niederdiff. Karzinom	T3 N0 M0	bilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale, orbita, b. olfact.
8	niederdiff. Karzinom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale
9	niederdiff. Adenokarzinom	T3 N0 M1	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. orbita
10	niederdiff. Sarkom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
11	niederdiff. Sarkom	T3 N0 M0	unilateral, kaudale NH	Inv. nasoph., b. olfact., Gehirn
12	hochdiff. Adenokarzinom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
13	Ästhesioneuroblastom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. nasoph., b. olfact.
14	Osteosarkom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale
15	hochdiff. Adenokarzinom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. nasoph.
16	niederdiff. Sarkom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
17	Ästhesioneuroblastom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
18	hochdiff. Adenokarzinom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
19	niederdiff. Sarkom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
20	Osteosarkom	T3 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. b. olfact.
21	Fibrosarkom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	-
22	Ästhesioneuroblastom	T3 N0 M0	bilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale, b. olfact.
23	hochdiff. Adenokarzinom	T3 N0 M0	unilateral, kaudale NH	Inv. nasoph., b. olfact.
24	niederdiff. Karzinom	T1 N0 M0	unilateral, kraniale NH	-
25	Fibrosarkom	T3 N1 M0	unilateral, kraniale, kaudale NH	Inv. os nasale, - nasoph.

hochdiff. = hochdifferenziertes, T = Primärtumor, M = Fernmetastase, N = regionärer Lymphknoten, NH = Nasenhöhle, niederdiff. = niederdifferenziertes, Inv. = Invasion, b. olfact. = bulbus olfactorius, nasoph. = nasopharynx, Pat.-Nr. = Patienten Nummer

7.2 Therapieplanung

7.2.1 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung ist aus Tabelle 14 zu entnehmen.

Bei allen außer bei Patient 24 mussten der rostrale Anteil des Gehirns und der bulbus olfaktorius partiell mit ins Bestrahlungsfeld einbezogen werden, ebenso ein oder beide Augen, unilateral in 19 (9 x linkes Auge, 10 x rechtes Auge), bilateral in fünf Fällen (vgl. Tabelle 14). Die regionären Lymphknoten wurden nicht bestrahlt.

Tabelle 14: Bestrahlungsplanung der Nasentumoren (n = 25)

Pat.-Nr.	Bestrahlungsfeld / Wedge	Bestrahlungsfeld
		a. Auge incl. b. rostrales Gehirn
1	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 30°Wedge	a. links b. incl.
2	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
3	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
4	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
5	Feld 1 v. dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
6	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
7	Feld 1 rechts, Feld 2. links , Feld 3 dorsal 30°Wedge	a. rechts / links b. incl.
8	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
9	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
10	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
11	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 30°Wedge	a. rechts b. incl.
12	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
13	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
14	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
15	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
16	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
17	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 30°Wedge	a. rechts b. incl.
18	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
19	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts 45°Wedge	a. rechts b. incl.
20	Feld 1 dorsal, Feld 2 links 45°Wedge	a. links b. incl.
21	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts, Feld 3 links 45°Wedge	a. rechts > links b. incl.
22	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts, Feld 3 links	a. rechts / links b. incl.
23	Feld 1 dorsal, Feld 2 rechts, Feld 3 links 30°Wedge	a. rechts / links b. incl.
24	Feld 1 dorsal, rechts Feld 2 45°Wedge	a. - b. -
25	Feld 1 dorsal, Feld2 rechts, Feld3 links	a. rechts / links b. incl.

incl. = inklusive, Pat.-Nr. = Patienten Nummer, n = Anzahl der Patienten

7.3 Therapie

7.3.1 Therapieverlauf

Das aufgestellte Therapieschema konnte, wie aus Tabelle 15 ersichtlich, umgesetzt werden. Fünfzehn Patienten wurden der gesamten Therapie unterzogen. Aufgrund der Progression der tumorassoziierten Symptome endete die Therapie bei zwei Patienten nach der zweiten, bei sechs weiteren nach der dritten Bestrahlung, bei zwei Patienten nach der vierten Chemotherapie.

Die vorgesehenen Abstände von drei bis vier Wochen zwischen den Chemotherapien konnten bei 24 Patienten eingehalten werden, bei einem (Patient 4) war es nötig, die zweite Chemotherapie aufgrund einer Leukopenie (neutrophile Granulozyten $< 3 \times 10^3/\text{mm}^3$) um acht Tage zu verschieben. Dies hatte zur Folge, dass die letzte Bestrahlung bei diesem Patienten nicht parallel zur Chemotherapie Nr. 2 stattfand.

Tabelle 15: Übersicht über den Therapieverlauf (n = 25)

Patienten Nr.	1. Bestr. + CH1 (Tag 0)	2. Bestr. (Tag 7)	3. Bestr. + CH2 (Tag 21)	CH3 (ca. Tag 42-49)	CH4 (ca. Tag 63-77)	CH5 (ca. Tag 84-105)
1	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X*	X	X	-
5	X	X	X	X	X	X
6	X	X	X	-	-	-
7	X	X	X	X	X	-
8	X	X	X	X	X	X
9	X	X	X	X	X	X
10	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	-	-	-
12	X	X	X	X	X	X
13	X	X	X	X	X	X
14	X	X	X	X	X	X
15	X	X	X	X	X	X
16	X	X	X	-	-	-
17	X	X	X	-	-	-
18	X	X	X	-	-	-
19	X	X	X	X	X	X
20	X	X	X	-	-	-
21	X	X	X	X	X	X
22	X	X	-	-	-	-
23	X	X	X	X	X	X
24	X	X	X	X	X	X
25	X	X	-	-	-	-

n = Anzahl der Patienten, Bestr. = Bestrahlung, ca. = zirka, CH = Chemotherapie, * = Chemotherapie Nr. 2 verschoben

7.4 Verlaufskontrollen

7.4.1 Symptomatik

7.4.1.1 Nasenausfluss und weitere Symptome

Tabelle 16 veranschaulicht die Veränderung der Symptome im Therapieverlauf.

Zu Therapiebeginn waren 18 (72%) der Patienten durch eine Kombination mehrerer tumorassoziierter Symptome beeinträchtigt, vorwiegend durch Nasenausfluss und Stridor. Nasenausfluss ist das Symptom, mit dem alle Patienten vorgestellt wurden.

Tabelle 16: Symptomveränderung im Therapieverlauf (n = 25)

Pat.- Nr.	Therapiebeginn 1. Bestr. + CH1 (Tag 0)	2. Bestr. (Tag 7)	3. Bestr. + CH2 (Tag 21)	CH3 (ca. Tag 42-49)
1	a. li Na +++ bl. b. Stridor, Dolenz	a. li Na + bl. b. Dolenz	a. li Na + s. b. -	a. - b. -
2	a. re Na ++ p.- bl. b. Stridor, Hecheln, Würgen, Schlafstör.	a. re Na + p.- bl. b. Stridor, Hecheln	a. - b. -	a. - b. -
3	a. li Na ++ bl. b. Stridor	a. li Na + p. b. -	a. li Na + s. b. -	a. - b. -
4	a. re Na ++ p.- bl. b. Stridor, Dolenz	a. re Na + p.- bl. b. Stridor	a. re Na + s. b. Stridor	a. - b. -
5	a. li Na ++ bl. b. -	a. li Na + p. b. -	a. li Na + s. b. -	a. - b. -
6	a. li Na ++ p. - bl. b. Stridor, Inappetenz	a. li Na ++ p. b. Stridor	a. li Na + p. b. Stridor	euthanasiert
7	a. bil. Na +++ p.- bl. b. Stridor, Schlafstör., Hecheln	a. bil. Na ++ p.- bl b. Stridor	a. bil. Na + p. b. Stridor	a. bil. Na + s. Stridor
8	a. li Na ++ bl. b. Stridor	a. - b. -	a. - b. -	a. - b. -
9	a. li Na ++ p. b. Stridor, Würgen	a. li Na ++ p. b. Stridor	a. li Na + p. b. Stridor	a. li Na + p. b. Stridor
10	a. re Na ++ bl. b. -	a. re Na ++ bl. b. -	a. re Na + s. b. -	a. - b. -
11	a. re Na ++ p. b. Stridor, Inappetenz, Niesen	a. re Na + p. b. Stridor	a. re Na ++ p. b. -	euthanasiert
12	a. re Na ++ p.- bl. b. Stridor	a. re Na + p. - bl. b. Stridor	a. re Na + p. b. -	a. - b. -
13	a. li Na ++ bl. b. Stridor, Niesen	a. li Na + bl. b. Stridor	a. - b. -	a. - b. -
14	a. li Na ++ bl. b. -	a. li Na ++ bl. b. -	a. li Na + bl. b. -	a. - b. -
15	a. li Na ++ p. b. Stridor	a. - b. -	a. - b. -	a. - b. -
16	a. re Na ++ bl. b. Stridor	a. re Na + bl. b. Stridor	a. re Na + bl. b. Stridor	euthanasiert
17	a. re Na ++ bl. b. Stridor	a. re Na ++ bl. b. Stridor	a. re Na ++ bl. b. Stridor	euthanasiert
18	a. re Na ++ p. b. -	a. re Na + s. b. -	a. re Na + s. b. -	euthanasiert
19	a. re Na ++ bl. b. -	a. re Na + p. b. -	a. - b. -	a. - b. -
20	a. li Na ++ bl. b. Niesen	a. li Na + bl. b. -	a. li Na + bl. b. -	a. li Na + p. b. -
21	a. re Na ++ bl. b. Röcheln	a. re Na + p. b. Röcheln	a. re Na + s. b. -	a. - b. -
22	a. bil. Na ++ p. b. Stridor, Inappetenz, Apathie	a. bil. Na ++ p. b. Stridor, Inappetenz, Apathie	euthanasiert	
23	a. re Na ++ bl. b. -	a. re Na ++ bl. b. -	a. re Na + s. b. -	a. re Na + s. b. -
24	a. re Na + bl b. -	a. - b. -	a. - b. -	a. - b. -
25	a. bil. Na ++ + p. b. Stridor	a. bil. Na +++ bl. b. Stridor, Apathie	euthanasiert	

n = Anzahl der Patienten, Bestr. = Bestrahlung, CH = Chemotherapie, a. Nasenausfluss (Na) re = rechts, li = links, bil. = bilateral, + = geringgradig, ++ = mittelgradig, +++ = hochgradig, bl. = blutig, p. = purulent, s. = serös, b. weitere Symptome, Schlafstör. = Schlafstörungen

7.4.1.2 Symptomveränderungen zum Zeitpunkt der zweiten Bestrahlung (Tag 7)

Nach der ersten Behandlung (Bestrahlung und adjuvante Chemotherapie) kam es bei 16 von 25 Patienten (64%) zur Verbesserung eines oder mehrerer Symptome und bei drei Hunden (12%) zu einer Symptommfreiheit (vgl. Tabellen 16, 17, 18). In fünf Fällen (20%) war die Symptomatik unverändert und bei Patient 25 (4%) trat eine Verschlechterung ein.

Ein Rückgang der Häufigkeit des Nasenausflusses konnte bei 14 Patienten (56%) festgestellt werden und ein kompletter Rückgang in 3 Fällen (12%) (vgl. Tabellen 16, 17). Bei acht Patienten (32%) blieb der Nasenausfluss unverändert. Nach Aussagen der Besitzer kam es bei fünf Hunden (20%) ein bis zwei Tage nach der ersten Bestrahlung kurzzeitig zu verstärktem Nasenausfluss, bevor eine Symptomverbesserung eintrat. Einhergehend mit dem Rückgang der Häufigkeit veränderte sich in fünf Fällen (20%) auch der Charakter des Nasenausflusses (vgl. Tabelle 16). Im Sinne der Definition (siehe Material Methode 6.1.8) kann dabei nur bei Patient 18 von einer Verbesserung des Nasenausflusses sowohl bezüglich des Charakters (Wechsel von purulent zu serös) als auch bezüglich der Häufigkeit gesprochen werden.

Die Symptome Niesen, Würgen, Schlafstörungen waren bei allen nach der ersten Therapie komplett zurückgegangen, der Stridor (n = 16 / 64%) war bei vier Patienten nicht mehr vorhanden (vgl. Tabellen 16, 18).

7.4.1.3 Symptomveränderungen zur dritten Bestrahlung und adjuvanten Chemotherapie (Tag 21)

Nach der zweiten Bestrahlung (Tag 14) sind bei 16 Patienten (64%) die Symptome weiter zurückgegangen, drei dieser Patienten wurden symptomfrei. Bei Patient 11 war nach kurzer Symptomverbesserung nach der ersten Bestrahlung zum Zeitpunkt der dritten Bestrahlung eine Progression eingetreten. Zwei Patienten (Patient 22, 25) waren aufgrund der Progression der tumorassoziierten Symptome zwischen der zweiten und dritten Bestrahlung auf Wunsch der Besitzer euthanasiert worden.

Dadurch ergaben sich bei den 23 lebenden Hunden folgende Veränderungen der Symptome im Vergleich zum Ausgangsbefund (vgl. Tabellen 16, 17): Zu einem partiellen Rückgang der Symptome kam es bei 15 Patienten, weitere sechs Patienten waren symptomfrei, ein Patient (Patient 17) zeigte weiterhin eine unveränderte und ein weiterer eine progressive Symptomatik. Die Symptomatik reduzierte sich auf

Nasenausfluss (n = 11) und in sechs Fällen kombiniert mit Stridor. Der Charakter verbesserte sich in acht Fällen auf „serös“.

Die Symptome Hecheln, Röcheln, Dolenz, Apathie und Inappetenz waren nach der dritten Behandlung komplett zurückgegangen (vgl. Tabelle 18).

7.4.1.4 Symptomveränderungen zur dritten Chemotherapie (ca. Tag 42)

Nach der dritten Bestrahlung und zweiten Chemotherapie wurden weitere sieben Patienten symptomfrei. Ein Patient (Patient 7) zeigte eine weitere Symptomverbesserung. Zusätzlich zu den beiden nach der zweiten Behandlung euthanasierten Hunden mussten nach der dritten Chemotherapie fünf weitere Hunde aufgrund fortschreitender Symptomatik bzw. Progression des Primärtumors euthanasiert werden.

Insgesamt waren im Vergleich zum Ausgangsbefund 14 Patienten (56%) symptomfrei, 4 Patienten in partieller Remission und sieben Patienten euthanasiert (vgl. Tabellen 16, 17).

Die Symptomatik bestand lediglich aus geringgradig serösem oder purulentem Nasenausfluss, bei zwei Patienten kombiniert mit Stridor (vgl. Tabellen 16, 18).

In keinem Fall kam es nach diesem Zeitpunkt zu einer weiteren Symptomverbesserung.

Tabelle 17: Symptomveränderung im Verlauf der Therapie (n = 25)

Symptomatik	2. Bestr. Tag 7 / n = 25	3. Bestr. + CH2 Tag 21 / n = 23	CH3 ca. Tag 42 – 49 / n = 18
Symptomfreiheit	3	6	4
partielle Symptomremission	16	15	14
unveränderte Symptomatik	5	1	-
Progression Symptomatik	1	1	-

n = Anzahl der Patienten, Bestr. = Bestrahlung, CH = Chemotherapie

Tabelle 18: Verbesserung weiterer Symptome im Verlauf der Therapie (n = 25)

weitere Symptome	Therapiebeginn 1. Bestr.+ CH1 (Tag 0) / n	2. Bestr. (Tag 7) / n	3. Bestr. + CH2 (Tag 21) / n	CH3 (ca. Tag 42-49) / n
Stridor	16	12	6	2
Niesen	3	-	-	-
Hecheln	2	1	-	-
Röcheln	1	1	-	-
Würgen	2	-	-	-
Inappetenz	3	1	-	-
Apathie	1	2	-	-
Schlafstörungen	2	-	-	-
Dolenz	2	1		-

Bestr. = Bestrahlung, CH = Chemotherapie, n = Anzahl der Patienten, ca. = zirka

7.4.2 Wirkung - Palliation der Symptome

Eine Symptomverbesserung trat bei 22 (88%) Patienten ein. Vierzehn davon wiesen eine komplette und acht eine partielle Remission der Symptome auf. Drei Patienten (12%) hatten zunächst eine unveränderte Symptomatik, wurden aber vor Tag 21 aufgrund anhaltender oder fortschreitender Symptome auf Wunsch der Besitzer euthanasiert.

7.4.2.1 Wirkungseintritt

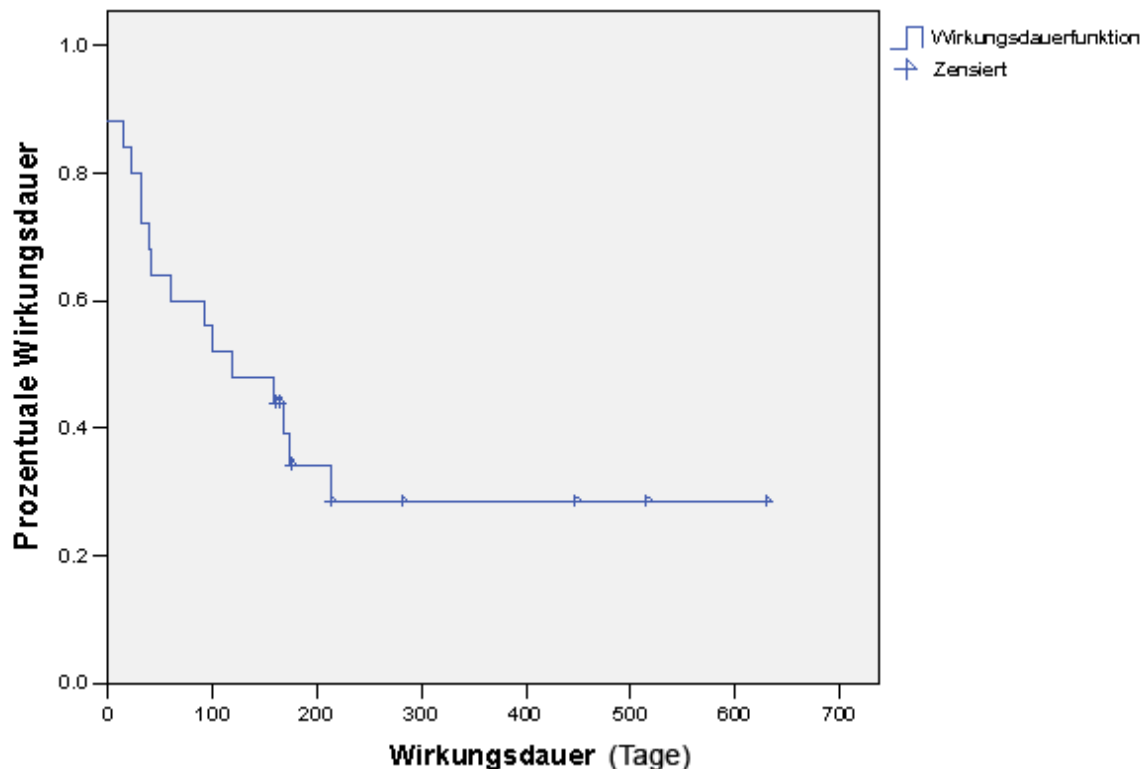
Bei einer Streubreite von 2 - 12 Tagen trat nach durchschnittlich 5,9 Tagen, (median 7 Tage) bei 22 Patienten eine Symptomverbesserung ein.

7.4.2.2 Wirkungsdauer

In die Auswertung (vgl. Graph 4) waren 25 Patienten integriert, drei davon ohne Symptomverbesserung. Es ergab sich eine mediane Wirkungsdauer von 109,5 (Standardabweichung 55) bzw. eine durchschnittliche von 244,5 (Standardabweichung 54,8) Tagen bei einer Streuung von 0 - 630 Tagen.

Vier Patienten sind zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben und sind symptomfrei.

Graphik 4: Wirkungsdauer nach Kaplan – Meier



7.4.3 Computertomographie der Nasen- und Nasennebenhöhlen

Bei 23 Hunden wurden Kontroll-CTs gemäß dem Behandlungsschema zum Zeitpunkt der letzten Bestrahlung, Chemotherapie Nr. 5 und im Anschluss daran alle zwei bis drei Monate durchgeführt. Aufgrund der Verschlechterung tumorassoziierter Symptome wurden zwei Hunde vor dem ersten Kontroll-CT (Tag 21) euthanasiert.

Bei zehn Patienten (40%) wurde eine Tumorremission nachgewiesen, davon bei fünf (3 Karzinome, 2 Ästhesioneuroblastome) eine partielle und bei weiteren fünf (3 Karzinome, 2 Sarkome) eine komplette Remission (vgl. Tabellen 19, 20 und Abbildungen 10,11). In 13 Fällen (52%) blieben die Tumoren größenstabil.

Bei Kontroll-CT1 wurde bei zwei Patienten eine komplette und bei fünf eine partielle Remission festgestellt (vgl. Tabelle 19). Von diesen fünf Patienten sind zum Zeitpunkt von Kontroll-CT2 zwei Tumoren in komplette Remission gegangen, zwei blieben stabil und einer wies vor Kontroll-CT2 zum Zeitpunkt der Euthanasie eine Progression auf. Die beiden Tumoren, die bei Kontroll-CT1 in kompletter Remission gewesen waren, hatten bereits vor und zum Zeitpunkt von Kontroll-CT2 rezidiert.

Drei weitere Tumoren waren bei Kontroll-CT2 in komplette und zwei weitere in partielle Remission gegangen. Zwei Tumoren waren in partieller Remission geblieben. Nach dem zweiten Kontroll-CT konnte keine weitere Tumorremission mehr festgestellt werden, die CT-Befunde wiesen entweder ein unverändertes (n = 2) oder ein progressives (n = 8) Tumorgeschehen auf.

Zum Zeitpunkt von Kontroll-CT3 waren noch zwei Patienten in Remission, einer in partieller und einer in kompletter. Die Patienten 2 und 19 mussten aufgrund anderer Ursachen nach Kontroll-CT2 bzw. -CT3 euthanasiert werden. Patient 10 war der einzige, bei dem der Tumor (undifferenziertes Sarkom) bis zum Zeitpunkt der Auswertung in Remission blieb.

Tabelle 19: Kontroll-CTs der Nasen- und Nasennebenhöhlen bei Patienten mit Tumorremission

Pat Nr. (n = 10)	K-CT1 (3. Bestr. + CH 2, ca. Tag 21)	K-CT v. CH5 (eu)	K-CT2 (CH5, ca. Tag 84-105)	K-CT3 (Wv 1 nach 2 - 3 Mo)	K-CT4 (Wv 2 nach 2 - 3 Mo)	K-CT5 (Wv 3 nach. 2 - 3 Mo)	K-CT6 (Wv 4 nach 2 - 3 Mo)
2	st	-	pt	t	-	-	-
3	pt	-	k	pr	eu	-	-
4	k	pr	eu	-	-	-	-
8	k	-	pr	eu	-	-	-
9	pt	-	pr	eu	-	-	-
10*	pt	-	k	k	k	k	k
12	pt	-	pt	pr	eu	-	-
13*	st	-	pt	pr	pr	pr	pr
15*	pt	-	pt	pt	pr	pr	pr
19	st	-	k	pr	t	-	-

K-CT = Kontroll-CT, CH = Chemotherapie, Bestr. = Bestrahlung, wg.= wegen, Wv = Wiedervorstellung, Mo = Monate, v = vor, n = Anzahl der Patienten, eu = euthanasiert, k = komplett, pt = partiell, pr = progressiv, st = stabil, t = tot aus anderer Ursache, * = noch am Leben

*

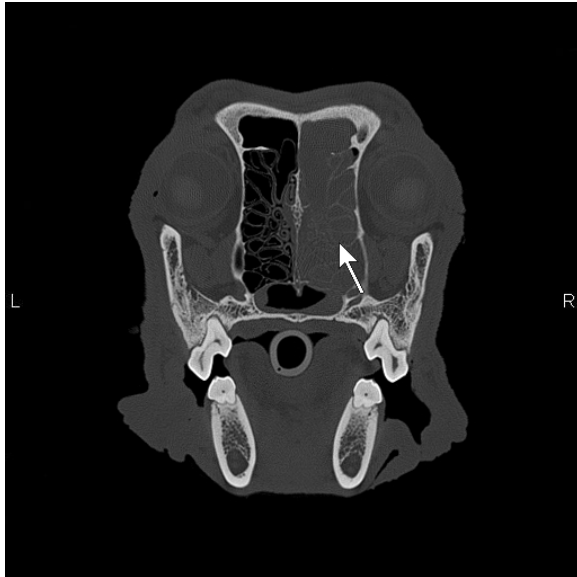
Tabelle 20: Tumorremission im Vergleich zum Ausgangsbefund

Pat.-Nr.	Histologie	Tumor-stadium	Ausgangsbefund	partielle/komplette Remission
2	Ästhesioneuroblastom	T3N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von C bis 6mm kaudal M*2 OK (86mm), Inv. nasopharynx und b. olfact.; Haupttumormasse Höhe M*1 OK (30mm x 23mm)	partielle Remission: Tumorausdehnung von P3 bis M*1 OK (42mm), partiell nasopharynx; Haupttumormasse Höhe M*1 OK (9mm x 11mm)
3	niederdiff. Karzinom	T1N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von P1 bis M*1 OK (66mm); Haupttumormasse: Höhe P4 OK (20mm x 38mm)	komplette Remission
4	niederdiff. Adenokarzinom	T3N0M0	unilateral, Tumorausdehnung P2 bis 9mm caudal M*2 OK(65mm), Inv. orbita und nasopharynx; Haupttumormasse: Höhe M*1 OK bzw. orbita (40mm x 38mm)	komplette Remission
8	niederdiff. Karzinom	T3N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von P1 bis P4 OK (54mm), Inv. os nasale; Haupttumormasse: Höhe P4 OK (35mm x 36mm)	komplette Remission
9	niederdiff. Adenokarzinom	T3N0M1	unilateral, Tumorausdehnung von P1 bis 6mm caudal M*2 OK (69mm); Inv. orbita; Haupttumormasse: Höhe P4 OK (36mm x 27mm)	partielle Remission: Tumorausdehnung von P3 bis M2 OK (32mm), Inv. orbita; Haupttumormasse: Höhe P 4 OK (14mm x 10mm)
10	niederdiff. Sarkom	T1N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von C bis 4 mm caudal M*2 OK (82mm); Haupttumormasse: Höhe P4 OK (37mm x 21mm)	komplette Remission
12	hochdiff. Adenokarzinom	T1N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von P1 bis M*1 OK (68mm); Haupttumormasse: Höhe P4 OK (15mm x 40mm)	partielle Remission: Tumorausdehnung von P3 bis M*1 OK (26mm); Haupttumormasse: Höhe P4 OK (5mm x 19mm)
13	Ästhesioneuroblastom	T3N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von P1 bis 3mm kaudal M*2 OK (50mm), Inv. b. olfact. und Inv. nasopharynx Haupttumormasse: M*1 OK (32mm x 14mm)	partielle Remission: Tumorausdehnung von P4 bis M*2 OK (22mm), Inv. b. olfact.; Haupttumormasse: P4 (14mm x 6mm)
15	hochdiff. Adenokarzinom	T3N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von P2 bis 4 mm kaudal M*2 OK (70mm), Inv. nasopharynx; Haupttumormasse: Höhe M*1 OK (30mm x 22 mm)	partielle Remission: Tumorausdehnung von P4 bis M*1 OK (20mm), Inv. nasopharynx; Haupttumormasse: Höhe M*1 OK (13mm x 8mm)
19	niederdiff. Sarkom	T1N0M0	unilateral, Tumorausdehnung von C bis 5mm caudal M*2 OK (81mm); Haupttumormasse: Höhe P4 OK (20mm x 45mm)	komplette Remission

C = Caninus, OK = Oberkiefer, M*1-2 = Molare 1-2, P1-4 = Prämolare 1-4, NH = Nasenhöhle, SF = sinus frontalis, T = Primärtumor, M = Fernmetastase, N = regionärer Lymphknoten, Inv. b. olfact = Invasion bulbus olfactorius, mm = Millimeter

Abbildung 10 (links): Computertomographie Knochenfenster: Therapiebeginn - von der rechten kaudalen Nasenhöhle ausgehendes Adenokarzinom (Pfeil).

Abbildung 11 (rechts): Computertomographie Weichteilfenster (mit Kontrastmittel): Kontrollcomputertomographie nach 2 Monaten - komplette Tumorremission (Pfeil).



7.4.4 Computertomographie des Thorax

Computertomographisch konnten bei drei Patienten (12%) Rundherde in der Lunge nachgewiesen werden. Bei einem Patienten (Patient 9) mit einem Adenokarzinom bereits zu Therapiebeginn und bei zwei weiteren Patienten (Patient 2 und 10) mit einem Ästhesioneuroblastom bzw. einem undifferenzierten Sarkom im Verlauf der Therapie.

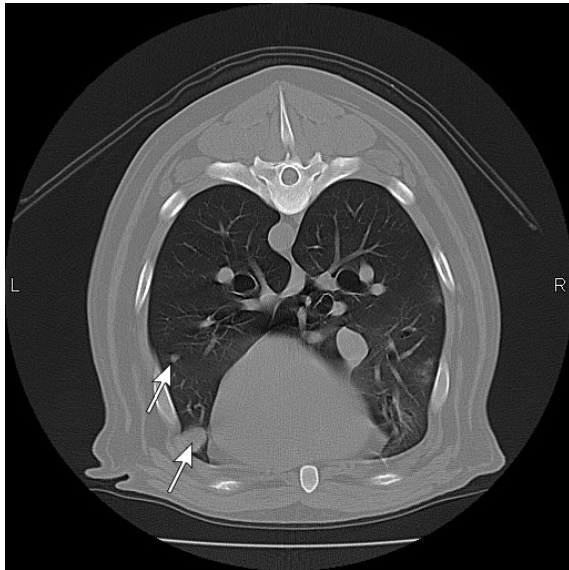
Nachdem bei Patient 9 im Eingangsbefund ein 0,5 cm großer Rundherd festgestellt wurde, waren im letzten Kontroll-CT multiple Rundherde ($n = 10$) von 0,5 - 1,5 cm im Durchmesser sichtbar (vgl. Abbildung 12).

Fünfhundertfünfzig Tage nach Therapiebeginn wurden bei Patient 10 multiple Rundherde ($n = 7$, Größe 0,2 - 0,5 cm im Durchmesser) diagnostiziert. Im letzten Kontroll-CT ca. zwei Monate später haben diese geringfügig an Größe (Größe 0,3 - 1 cm im Durchmesser) zugenommen und drei weitere Rundherde waren darstellbar. Der Primärtumor hingegen war weiterhin in kompletter Remission und der Patient ist zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben.

Beim dritten Kontroll-CT (160 Tage nach Therapiebeginn) waren bei Patient 2 multiple Rundherde zu sehen ($n = 0,5 - 0,8$ cm). Der Primärtumor war in partieller

Remission. Zehn Tage danach wurde dieser aufgrund eines rezidierten und bereits in die Lendenwirbelsäule metastasierten Mammakarzinoms euthanasiert.

Abbildung 12:
Computertomographie (Spiral-CT, mit Kontrastmittel):
Lungenmetastasen eines nasalten Adenokarzinoms (Pfeile)



7.5 Nebenwirkungen

7.5.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde von allen Patienten gut toleriert. Es traten nur geringgradige Nebenwirkungen auf. Diese äußerten sich einmalig bei drei Hunden in Vomitus und Inappetenz und gingen mit symptomatischer Behandlung nach weniger als 24 Stunden zurück.

7.5.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie verursachte bei 15 Patienten (60 %) Nebenwirkungen, davon bei vier Patienten (16 %) hochgradige. Die Nebenwirkungen traten besonders im Bereich der ins Bestrahlungsfeld einbezogenen Augen und Hautareale auf, wobei teilweise eine Kombination mehrerer Nebenwirkungen vorlag.

Akute Augenreaktionen (n = 8) waren geringgradige Konjunktivitis, Keratitis und temporär reduzierte Tränenproduktion (Grad 1). Bei drei Patienten wurde eine permanent reduzierte Tränenproduktion festgestellt (Grad 2, Schirmertest < 5mm/min) und in zwei Fällen eine Panophthalmitis mit anschließendem unilateralem Visusverlust (Grad 4) (vgl. Tabellen 21, 22).

Zu den chronischen Nebenwirkungen am Auge zählten ein unilateraler Visusverlust (n = 1) als Folge einer Netzhautablösung, intraokulärer Blutungen und einer Panophthalmie (Grad 4), außerdem bei einem Patienten unilateral eine Katarakt (Grad 1) und permanent reduzierte Tränensekretion (Grad 2) in zwei Fällen.

Tabelle 21: Anzahl der Patienten (n = 17) mit okularen Nebenwirkungen (nach SEEGENSCHMIDT et al. 2004)

	Grad 1 (n = 9)	Grad 2 (n = 5)	Grad 3 (n = 0)	Grad 4 (n = 3)
akut	8	3	-	2
chronisch	1	2	-	1

n = Anzahl der Patienten

Im Bereich der Haut und des Haarkleides (n = 7) traten nach mehr als 90 Tagen nur geringgradige Nebenwirkungen auf. Sie äußerten sich in Pigmentveränderungen der Haut und des Haarkleides sowie in partieller Alopezie.

Ein Patient (Patient 3) hatte 100 Tage nach der letzten Bestrahlung einen epileptischen Anfall. Aufgrund dadurch bedingter Verletzungen der Zunge musste dieser Patient über eine Woche hospitalisiert werden. Zu diesem Zeitpunkt konnte mittels CT eine komplette Remission des Primärtumors nachgewiesen und eine Metastasierung ins Gehirn ausgeschlossen werden. Dies legte die Vermutung einer chronischen Strahlennebenwirkung nahe. Nach 1,5 Monaten kam es zu einem erneuten Anfall. Mittels CT wurde zwei Monate später ein Rezidiv diagnostiziert, und der Patient wurde aufgrund unkontrollierbaren bilateralen blutigen Nasenausflusses und reduzierten Allgemeinbefindens euthanasiert.

7.5.2.1 Augenuntersuchung - Schirmertest und Fluoreszeintest

Die Auswertung des Fluoreszeintestes war bei allen Patienten ohne besonderen Befund. Der Schirmertest zeigte, wie aus Tabelle 22 ersichtlich, bei acht Patienten eine Reduktion der Tränenproduktion (fünf Patienten hochgradig, drei mittelgradig). Bei sechs Patienten trat zwischen der dritten Bestrahlung und adjuvanten Chemotherapie und dem Ende der Therapie eine Reduktion der Tränensekretion ein, bei zwei Patienten erst zwei bis drei Monate nach Therapieende. Eine lokale Behandlung mit einem Tränenersatzmittel fand statt, in drei Fällen über drei bis vier Wochen, bei fünf Patienten dauerhaft.

Tabelle 22: Kontrolluntersuchung der Augen - Schirmertränentest (n = 25)

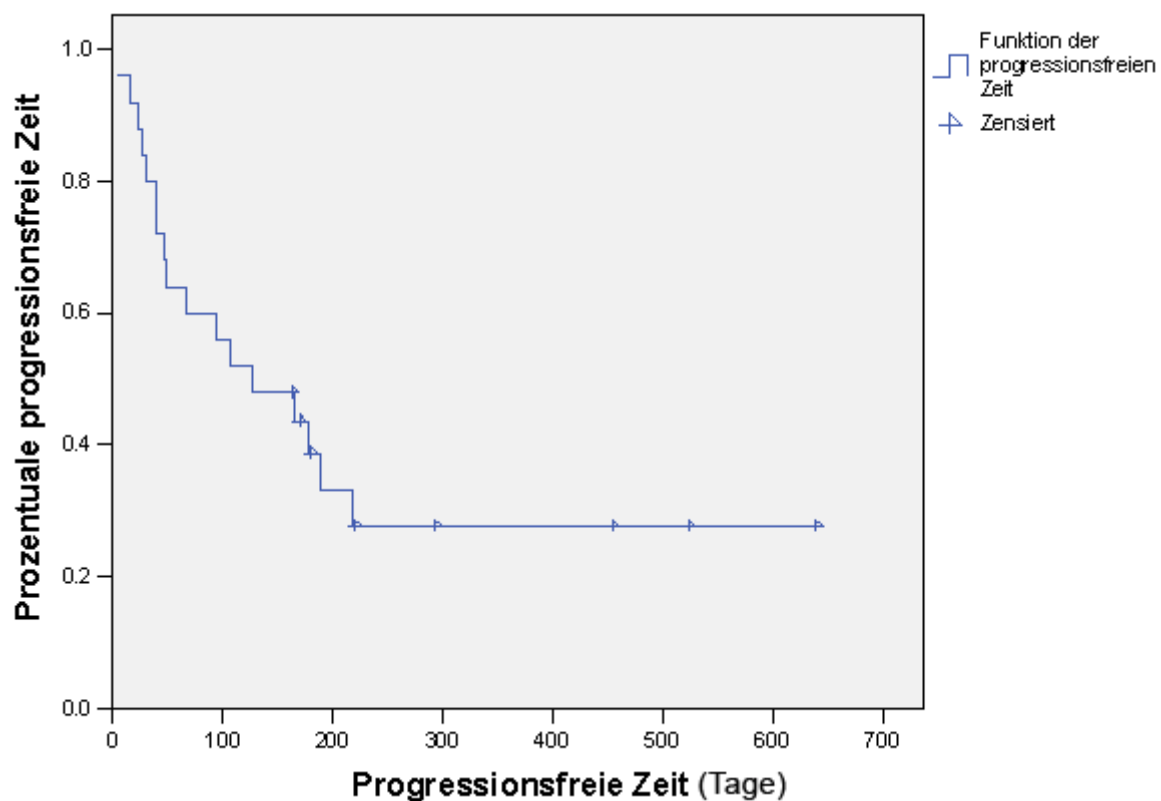
verminderte Tränenproduktion	Patientenzahl (n = 8)
geringgradig (≥ 10 -15 mm)	-
mittelgradig (5 - < 10 mm)	3
hochgradig (< 5 mm)	5

n = Anzahl der Patienten, < = kleiner, > = größer, mm = Millimeter

7.6 Progressionsfreie Zeit

Die progressionsfreie Zeit lag median bei 116,5 (Standardabweichung 57,4) Tagen (Mittelwert 242,1 Tage) mit einer Streuung von 5 - 639 Tagen (vgl. Graph 5). Vier Patienten sind zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben und sind symptomfrei. Da eine Symptomverbesserung schon nach kurzer Zeit (median 7 Tage) eintrat, liegen die Werte für die progressionsfreien Zeit und die Wirkungsdauer sehr nahe beieinander. Aus diesem Grund bleibt in der weiteren Auswertung die Wirkungsdauer unberücksichtigt.

Graphik 5: Progressionsfreie Zeit nach Kaplan – Meier (n = 25)

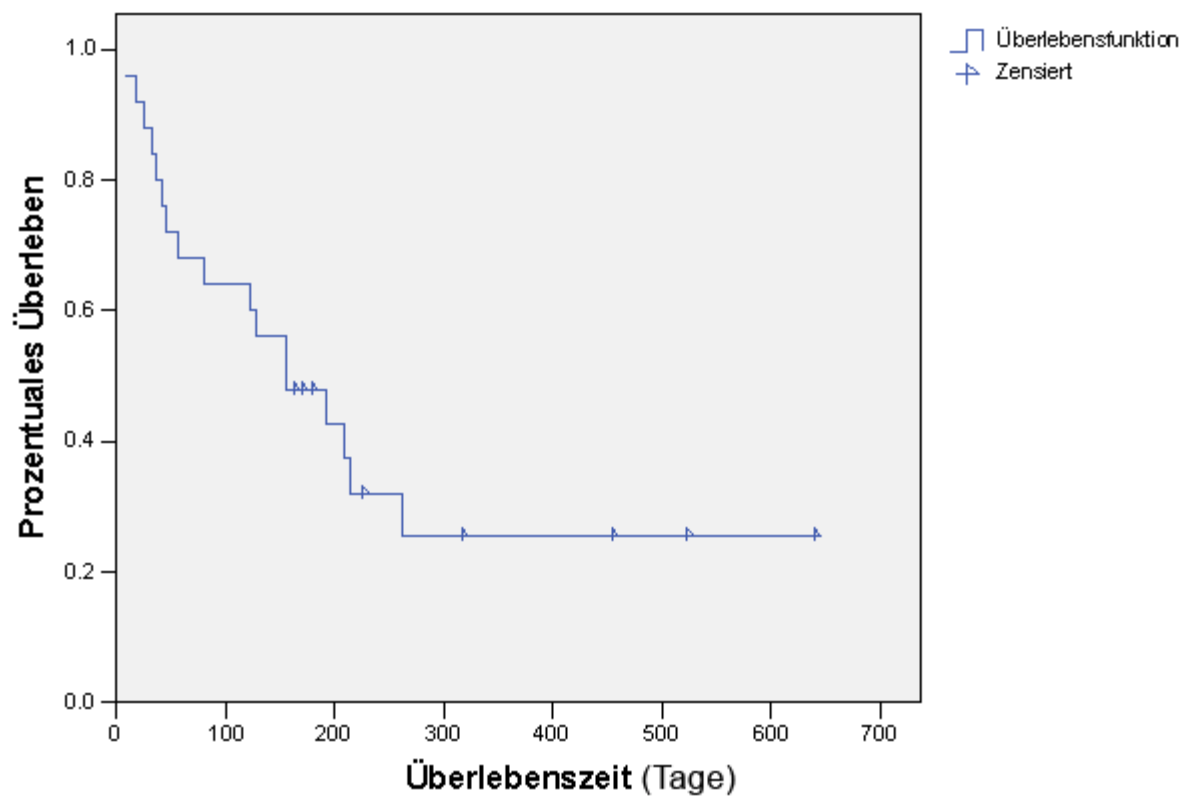


7.7 Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit betrug 156 (Standardabweichung 47,1) Tage (Mittelwert 249,8 Tage) mit einer Streuung von 10 - 639 Tagen (vgl. Graph 6).

Vier Patienten sind zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben (317, 454, 523, 639) und drei sind aus nicht tumorassoziierten Gründen euthanasiert worden.

Graphik 6: Überlebenszeit Zeit nach Kaplan-Meier (n = 25)



7.8 Prognostische Parameter für progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit

7.8.1 Rasse

In dieser Studie hatten Mischlingshunde (n = 9) tendenziell eine bessere Prognose als reinrassige Hunde (n = 16). Dies traf für die progressionsfreie Zeit (median: R = 48 Tage / Mix = 145,5 Tage) und auch für die Überlebenszeit zu (median: R = 81 Tage / Mix = 170,4 Tage). Eine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 23) konnte weder für progressionsfreie Zeit noch für Überlebenszeit nachgewiesen werden.

Tabelle 23: Einfluss der Parameter Rassehunde / Mischlingshunde auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (n = 25)

	pF (Tage)		ÜZ (Tage)	
Rassehunde Mischlinge	R (n = 16)	Mix (n = 9)	R (n = 16)	Mix (n = 9)
Mittelwerte	174,1	273,7	184,7	282,5
Standardabweichung	48,7	93	46,8	87,8
Medianwerte	48	145,5	81	170,4
Standardabweichung	20	58,1	99	43,7
Streubreite	5 - 454	30 - 639	10 - 454	37 - 639
p-Wert				
Log-Rank-Test	0,58		0,61	
Cox-Regression	0,68		0,69	

pF = progressionsfreie Zeit, ÜZ = Überlebenszeit, n = Anzahl der Patienten, R = Rassehunde, Mix = Mischling

7.8.2 Alter

Patienten, die älter als zehn Jahre (n = 10) waren, hatten eine schlechtere Prognose als jüngere (n = 15). Dies zeigte sich in einer kürzeren progressionsfreien Zeit (median: > 10 J = 40 Tage / ≤ 10 J = 132,8 Tage) und kürzeren Überlebenszeit (median: > 10 J = 46 Tage / ≤ 10 J = 179,1 Tage). Diese Tendenzen erwiesen sich mit p Werten für progressionsfreie Zeit (p = 0,4 / 0,10) und Überlebenszeit (p = 0,29 / 0,07) als statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Einfluss des Alters auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (n = 25)

	pF (Tage)		ÜZ (Tage)	
Alter ≤ 10 J (n = 15) > 10J (n = 10)	≤ 10 J	>10 J	≤ 10 J	>10 J
Mittelwerte Standardabweichung	266,5 70,8	169,2 63,7	280,7 67,7	159,3 62,1
Medianwerte Standardabweichung	132,4 55,7	40 75,9	179,1 50,4	46 94,1
Streubreite	23 - 639	5 - 454	26 - 639	10 – 454
p-Wert Log-Rank-Test Cox-Regression	0,4 0,10		0,29 0,07	

pF = progressionsfreie Zeit, ÜZ = Überlebenszeit, J = Jahre, n = Anzahl der Patienten, < = kleiner, > = größer

7.8.3 Geschlecht

Auch beim Vergleich der Geschlechter (männlich, weiblich) der Patienten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit feststellen (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Einfluss des Geschlechts auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (n = 25)

	pF (Tage)		ÜZ (Tage)	
Geschlecht (m = 13, w = 12)	m	w	m	w
Mittelwerte Standardabweichung	171,5 58,5	289,5 88,9	179,5 57,8	301,5 81,7
Medianwerte Standardabweichung	43,5 33	159,4 51,7	51,5 47,9	186,3 56,5
Streubreite	5 – 523	27 - 639	10- 523	33 – 639
p-Wert Log-Rank-Test Cox-Regression	0,25 0,28		0,21 0,20	

pF = progressionsfreie Zeit, ÜZ = Überlebenszeit, n = Anzahl der Patienten, m = männlich, w = weiblich

7.8.4 Histologie

7.8.4.1 Progressionsfreie Zeit

Der Medianwert für die progressionsfreie Zeit betrug bei Karzinomen 126 Tage (Mittelwert 199,1 Tage) und bei Sarkomen 47 Tage (Mittelwert 189,2 Tage). Für Ästhesioneuroblastome konnte in Bezug auf die progressionsfreie Zeit kein Medianwert ermittelt werden. Der Mittelwert lag bei 323 Tagen. Eine statistische Signifikanz ergab sich aus den Werten nicht (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 26: Progressionsfreie Zeit abhängig von der Histologie (n = 25)

progressionsfreie Zeit (Tage)			
Tumortyp	Karzinom (n = 10)	Sarkom (n = 10)	Ästhesioneuroblastom (n = 5)
Mittelwert	199,1	189,2	323
Standardabweichung	56,2	78,5	155
Medianwert	126	47	nicht möglich
Standardabweichung	59,0	53	
Streubreite	27 - 454	5 - 639	16 – 523
p-Wert			
Log-Rank-Test	0,56		
Cox-Regression	0,49		

n = Anzahl der Patienten

7.8.4.2 Überlebenszeit

Die medianen Überlebenszeiten (vgl. Tabelle 27) ergaben bei Hunden mit Karzinomen 156 Tage (Mittelwert 225,2 Tage) und mit Sarkomen 57 Tage (Mittelwert 201,1 Tage). Für Ästhesioneuroblastome konnte wiederum kein medianer Wert ermittelt werden. Der durchschnittliche Wert lag bei 325 Tagen. Wie für die gesamte Histologie zeigte sich auch hierbei keine statistische Signifikanz.

Tabelle 27: Überlebenszeit abhängig von der Histologie (n = 25)

Überlebenszeit (Tage)			
Tumortyp	Karzinom (n = 10)	Sarkom (n = 10)	Ästhesioneuroblastom (n = 5)
Mittelwert Standardabweichung	225,2 51,7	201,1 7,6	325 153,4
Medianwert Standardabweichung	156 34,1	57 65,6	nicht möglich
Streubreite	33 – 454	10 - 639	19 – 523
p-Wert Log-Rank-Test Cox-Regression	0,59 0,48		

n = Anzahl der Patienten

7.8.5 Tumorstadien

Die Medianwerte von progressionsfreier Zeit und Überlebenszeit lagen bezogen auf die Tumorstadien T1 (n = 9) und T3 (n = 16) maximal 22,5 Tage auseinander. Auch für diese Ergebnisse konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 28: Einfluss der Tumorstadien auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (n = 25)

	pF (Tage)		ÜZ (Tage)	
Tumorstadien T1 (n = 9), T3 (n = 16)	T1	T3	T1	T3
Mittelwert Standardabweichung	256,3 97,6	205,7 55,8	242,8 95,1	215,3 52,5
Medianwert Standardabweichung	116,5 28,3	94 98	142,5 40,3	156 60
Streubreite	23 – 639	5 - 523	26 – 639	10 – 523
p-Wert Log-Rank-Test Cox-Regression	0,9 0,88		0,94 0,76	

pF = progressionsfreie Zeit, ÜZ = Überlebenszeit, n = Anzahl der Patienten, T1 / T3 = Tumorstadium 1 und 3

7.8.6 Tumorremission

In die Auswertung wurden 23 von 25 Patienten integriert, da zwei Patienten vor dem ersten Kontroll-CT euthanasiert werden mussten.

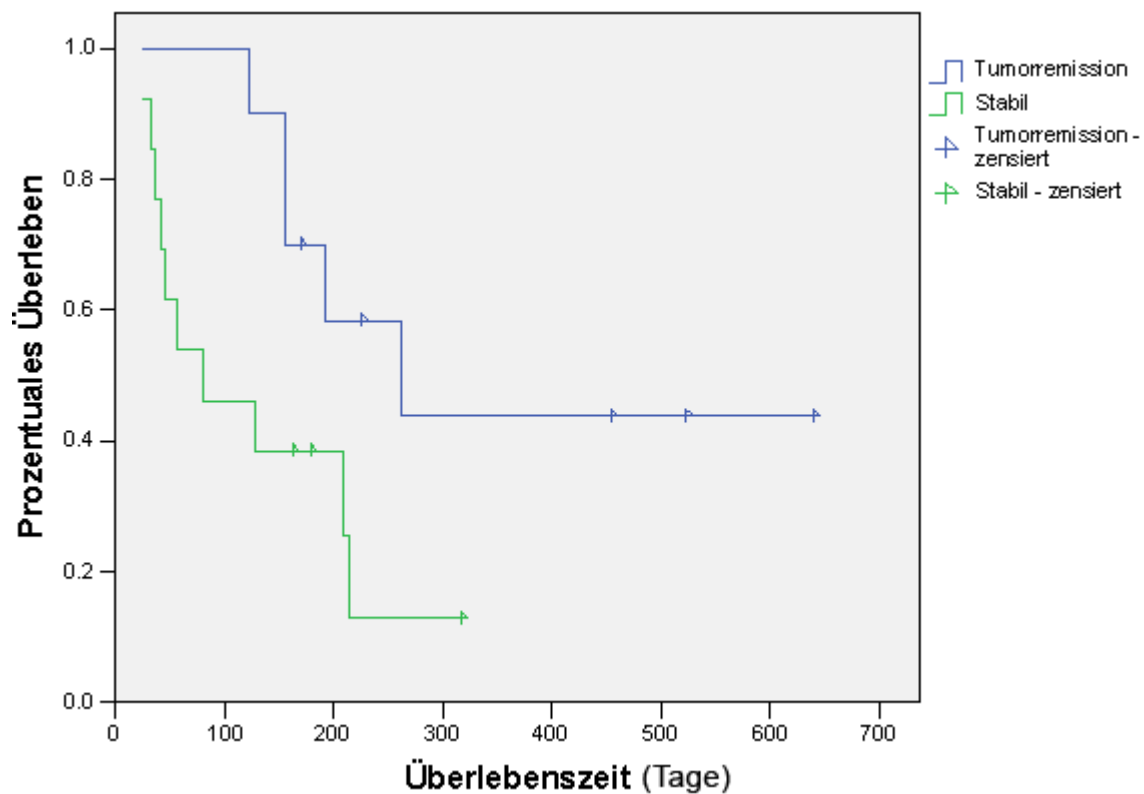
Aus Tabelle 29 und den Graphen 7 und 8 ist ersichtlich, dass Patienten, bei denen eine Tumorremission (n = 10) nachzuweisen war, eine längere progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit hatten als diejenigen, die eine stabile (n = 13) Erkrankung zeigten. Dabei unterschieden sich sowohl die Mittelwerte als auch Medianwerte um ≥ 149 Tage. Diese Ergebnisse waren für die progressionsfreie Zeit ($p = 0,05$) und die Überlebenszeit ($p = 0,04$) statistisch signifikant.

Tabelle 29: Einfluss der Tumorremission auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (n = 23)

	pF (Tage)		ÜZ (Tage)	
Tumorremission	Rem. (n = 10)	stabil (n = 13)	Rem. (n = 10)	stabil (n = 13)
Mittelwert	371,1	114,5	383,7	129,6
Standardabweichung	93,4	28,6	87,5	30,4
Medianwert	205,9	57	232,6	69
Standardabweichung	-	40,1	82,2	49,7
Streubreite	48 - 639	23 - 293	122 - 639	26 – 317
p-Wert Log-Rank-Test	0,05		0,04	

pF = progressionsfreie Zeit, ÜZ = Überlebenszeit, n = Anzahl der Patienten, Rem. = Remission

Graphik 7: Tumorremission - Überlebenszeit nach Kaplan-Meier



7.8.7 Einbruch in die kribriiforme Platte

Eine Invasion des Tumors ins Gehirn hatte keinen Einfluss auf die progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (vgl. Tabelle 30). Auch diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 30: Einfluss Invasion des Tumors ins Gehirn auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit (n = 25)

	pF (Tage)		ÜZ (Tage)	
kribri. Pl. ja (n = 9) nein (n = 16)	ja	nein	ja	nein
Mittelwerte Standardabweichung	269,7 85,7	213,5 63,1	255 86,5	223,9 60,7
Medianwerte Standardabweichung	116 146,1	107 32	119,4 119	156 -
Streubreite	16 - 523	5 - 639	19 - 523	10 - 639
p-Wert Log-Rank-Test Cox-Regression	0,53 0,89		0,56 0,89	

kribri. Pl. = kribriforme Platte, pF = progressionsfreie Zeit, ÜZ = Überlebenszeit, n = Anzahl der Patienten

7. 8.8 Metastasen

Bei drei Patienten (zwei zu Therapiebeginn, einer 550 Tage nach Therapiebeginn) wurden Metastasen diagnostiziert. In zwei Fällen handelte es sich um Lungenmetastasen (Patient 9, 10) und in einem Fall um eine Lymphknotenmetastase (Patient 25).

Patient 25 sprach nicht auf die Behandlung an und musste nach 10 Tagen euthanasiert werden. Eine vorübergehende Symptomverbesserung (pF = 48 Tage) trat bei Patient 9 ein, dennoch indizierte die eingetretene Symptomverschlechterung erst nach 156 Tagen eine Euthanasie.

Patient 10, bei dem nach 550 Tagen mikronoduläre Verschattungen in der Lunge festgestellt wurden, blieb bis zum Zeitpunkt der Auswertung in kompletter Tumoremision und symptomfrei (pF = 639, ÜZ = 639 Tage).

Bei einem weiteren Patienten mit einem Ästhesioneuroblastom (Patient 2) wurden am Tag 160 multiple Rundherde in der Lunge, ein rezidiertes Mammakarzinom und eine schmerzhafte, lytische Masse im Bereich Lendenwirbelsäule, diagnostiziert. Im pathohistologischen Befund (Masse Lendenwirbelsäule) wurde ein Karzinom, nachgewiesen (siehe auch Todesursache 7.10).

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Metastasen wurde keine statistische Auswertung vorgenommen.

7.9 Tumorremission in Abhängigkeit von der Histologie

Sechs von zehn Karzinomen gingen in Remission, von neun Sarkomen zwei und von vier Ästhesioneuroblastomen ebenfalls zwei (vgl. Tabelle 31).

Karzinome sprachen tendenziell besser auf die Therapie an. Diese Ergebnisse erwiesen sich jedoch nicht als statisch relevant ($p = 0,39$, Kruskal – Wallis Test mit Statxact).

Tabelle 31: Tumorremission in Abhängigkeit von der Histologie (n = 10)

Histologie	Tumorremission	
	komplett	partiell
Sarkom (n = 9)	2	0
Karzinom (n = 10)	3	3
Ästhesioneuroblastom (n = 4)	0	2
Summe (n = 25)	5	5

n = Anzahl der Patienten

7.10 Todesursache bzw. Studienabbruch

Von den 25 Patienten unserer Studie sind zum Zeitpunkt der Auswertung vier am Leben. Die meisten Patienten (n = 17, 68 %) wurden aufgrund des Wiederauftretens und der Progression tumorassoziierter Symptome euthanasiert, vier Hunde wegen anderer Ursachen. Patient 1 wurde aufgrund einer pathologischen Fraktur eines Osteosarkoms und Patient 2 wegen einer nicht resezierbaren, schmerzhaften Masse im Bereich der Lendenwirbelsäule euthanasiert.

Patient 24 verstarb aufgrund einer Vergiftungssymptomatik und Patient 19 als Folge einer Therapiekomplication eines Zweittumors.

Drei dieser Hunde (Patient 1, 2, 24) zeigten zum Zeitpunkt der Euthanasie keine tumorassozierten Symptome.

Das letzte Kontroll-CT wies bei Patient 1 und 24 ein stabiles Tumorgeschehen ohne Metastasierung in die Lunge auf. Patient 2 hatte zu diesem Zeitpunkt eine partielle Remission des Primärtumors. Palpatorisch und zytologisch waren die regionalen Lymphknoten ohne besonderen Befund, dennoch wurden Rundherde in der Lunge

und eine Masse im Bereich der Lendenwirbelsäule festgestellt. Da dieser Patient gleichzeitig an einem rezidierten Mammatumor (Adenokarzinom mit Einbruch in die Lymphgefäße) erkrankt war, bestand der Verdacht auf eine Metastasierung ausgehend vom Mammatumor und nicht vom Nasentumor (Ästhesioneuroblastom). Diese Annahme wurde durch den pathohistologischen Befund (Karzinom) der Masse aus der Lendenwirbelsäule verstärkt. Einer Sektion post mortem stimmten die Besitzer nicht zu.

Patient 19 erkrankte nach Beendigung der Therapie an einem multizentrischen malignen Lymphom. Er wurde beim Haustierarzt therapiert und verstarb nach einer Chemotherapieapplikation in Folge einer Sepsis. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Nasentumor ein Rezidiv entwickelt. Metastasen in der Lunge wurden nicht diagnostiziert.

8 Diskussion

8.1 Patientendaten

Die Rasse-, Geschlechts-, und Altersverteilung der Patienten der vorliegenden Studie entspricht dem Patientengut vergleichbarer Studien aus der Literatur (MACEWEN et al. 1977, THRALL und HARVEY 1983). Übereinstimmend mit früheren Publikationen (NORTHRUP et al. 2001, MELLANBY et al. 2002) sind ausschließlich mesozephele und dolichozepele Tiere vertreten, wobei mittelgroße (> 15 kg) und große Hunde (80%) dominieren. Unsere Patientenpopulation besteht vorwiegend aus Rassehunden (64%). Am häufigsten sind Golden Retriever (24%) gefolgt von Rottweilern (8%) und Rauhaardackeln (8%) vertreten. Auch in der Literatur wird vereinzelt über ein gehäuftes Vorkommen von Nasentumoren bei Golden Retrievern, bei Labrador Retrievern und Schäferhunden berichtet (ADAMS et al. 1998, LADUE et al. 1999, NORTHRUP et al. 2001, MELLANBY et al. 2002), obwohl der Deutsche Schäferhund trotz hoher Popularität in Deutschland in der vorliegenden Patientenpopulation kaum vertreten ist. Unabhängig von der Patientenzahl einer Studie muss bei Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Rasseprädisposition der Einfluss auf das Patientengut durch länderspezifische Vorlieben und modebedingte Trends berücksichtigt werden. Darüber hinaus entspricht die Rasseverteilung der in einer Überweisungsklinik vorgestellten Patienten nicht notwendigerweise der tatsächlichen Häufigkeit einzelner Rassen eines Landes, so dass die beschriebenen Rassehäufungen bestenfalls den Charakter tendenzieller Aussagen zur Prävalenz haben und keinesfalls als Inzidenzangaben zu verstehen sind. Allerdings lässt sich auch aus unserem Patientengut die in der Literatur durchweg beschriebene Prädisposition mesozephele und dolichozepele Hunde für Tumoren der Nasenhöhle nachvollziehen. Diese wird mit der größeren nasalen Schleimhautoberfläche und der damit höheren Exposition gegenüber karzinogenen Substanzen erklärt (BUKOWSKI et al. 1998, REIF et al. 1998).

In der vorliegenden Studie sind vorwiegend Hunde mittleren und höheren Alters (median 10 Jahre, Streuung 3 - 17 Jahre) vertreten. Vorliegende Altersverteilung korreliert mit den Angaben der meisten Publikationen, wonach mit steigendem Alter der Patienten grundsätzlich das Tumorrisiko und damit auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nasenhöhlelntumoren zunehmen (MACEWEN et al.1977, PATNAIK 1989, MORRIS et al. 1994, LADUE et al. 1999). Mit zwölf weiblichen (6 kastriert) und dreizehn männlichen Hunden (2 kastriert) liegt, wie in der Literatur

mehrfach beschrieben, keine Signifikanz bei der Geschlechtsverteilung vor (MCENTEE et al. 1991, NADEAU et al. 2004).

8.2 Eingangsbefunde

8.2.1 Vorbehandlung und Symptomatik

In dieser Arbeit bestehen die tumorassoziierten Symptome durchschnittlich seit 1,9 Monaten, was im Durchschnitt 1,1 Monate kürzer ist, als in den vergleichbaren Studien der Literatur (MADEWELL et al. 1976, MCENTEE et al. 1991). Eine Erklärung für die frühere Diagnosestellung könnte eine bessere Sensibilisierung der Tierärzte und ein vermehrter Einsatz der Schnittbildverfahren (CT / MRT) in der Veterinärmedizin sein. Daneben könnte auch eine größere Bereitschaft der Tierbesitzer, bereits frühzeitig auch aufwändige diagnostische Verfahren und Behandlungen durchführen zu lassen, ursächlich für diese Beobachtung sein. Eine Vorbehandlung mit Antibiotika und oder Kortison findet in 76% der Fälle statt, dabei tritt in 36% eine vorübergehende Symptomverbesserung ein, was sich durch eine kurzfristig erfolgreiche Therapie der sekundär vorliegenden bakteriellen Rhinitis erklären lässt (KESSLER 2005). Zwei Patienten werden mit einem Rezidiv nach einer Rhinotomie (nach 63 bzw. 100 Tagen) in die Studie aufgenommen. Sie sollen beispielhaft dafür sein, dass eine alleinige Operation keinen signifikanten Einfluss auf die Tumorkontrolle hat (MACEWEN et al. 1977, NORRIS und LAING 1985).

Übereinstimmend mit der Literatur ist bei allen Patienten Nasenausfluss die dominierende Symptomatik (NORTHRUP et al. 2001). Dieser ist vorwiegend unilateral (88%) mit mittelgradig blutigem Charakter (48%).

Bei 64% der Patienten liegt zusätzlich ein Stridor vor, ein Symptom, das nach CONFER und DEPAOLI (1978) mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einhergeht. Zusätzliche Symptome wie Würgen, Röcheln, Hecheln, Niesen, Dolenz, Schlafstörungen, Inappetenz und Apathie treten nur vereinzelt auf.

Mehrere Autoren berichten von neurologischen Symptomen wie epileptischen Anfällen und Verhaltensänderungen als Folge einer Destruktion der kribriformen Platte und somit einer Invasion des Tumors ins Gehirn (SMITH et al. 1989, NORTHRUP et al. 2001). Obwohl mittels Computertomographie bei neun Hunden in der vorliegenden Studie eine Invasion ins Riechhirn nachgewiesen wird, können bei der neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keine

anamnestischen oder klinisch-pathologischen Befunde erhoben werden, die auf eine Invasion ins Gehirn hindeuten. Demnach ist nach unseren Untersuchungen durch das Fehlen derartiger Symptome eine Invasion ins Gehirn keinesfalls auszuschließen.

8.2.2 Histologie

In den meisten bisherigen Publikationen machen Karzinome (insbesondere Adenokarzinome) den größten Anteil der Nasenhöhlentumoren aus, während in dieser Studie Sarkome und Karzinome mit jeweils 40% (n = 10) in gleichem Maße vertreten sind (MADEWELL et al. 1976). Die Gruppe der Karzinome lässt sich weiterhin in Adenokarzinome (n = 6) und niederdifferenzierte Karzinome (n = 4) unterteilen. Bei den mesenchymalen Tumoren dominieren niederdifferenzierte Sarkome (n = 5), gefolgt von Fibrosarkomen (n = 2), Osteosarkomen (n = 2) und einem Chondrosarkom. In der Literatur sind dagegen Fibrosarkome und Chondrosarkome häufiger beschrieben (MCEWEN et al. 1977, ADAMS et al. 1987, THEON et al. 1993). Tumoren, die vom olfaktorischen Neuroepithel ausgehen (Ästhesioneuroblastom), kommen nach veterinärmedizinischer Literatur nur selten vor (DAHME et al. 1985). In unserer Studie überrascht daher ihr relativ hoher Anteil (20%, n = 5). Zwar könnte diese Feststellung durchaus zufällig sein, doch könnten hierfür auch die verbesserten Möglichkeiten der bildlichen Darstellung und Biopsie und nicht zuletzt die verbesserten histopathologischen Methoden verantwortlich sein; angesichts der vor allem bei diesem Tumortyp weit kaudalen Lokalisation in der Nasenhöhle.

8.2.3 Tumorlokalisation, -ausdehnung, -stadien

Die Aussage bei zahlreichen Autoren, dass Nasenhöhlentumoren besonders in den kaudalen Abschnitten der Nasenhöhle lokalisiert sind, bestätigt sich auch in unserer Studie (PATNAIK 1989, MORRIS et al. 1994). Dies trifft bei 24 (96%) der Patienten zu, dabei erfassen 20 (80%) der Tumoren einseitig die kraniale und kaudale Nasenhöhle, zwei (8%) zusätzlich die kaudalen Anteile der kontralateralen Nasenhöhlenabschnitte und zwei (8%) nur die kaudale Nasenhöhle. Nur bei einem Patienten (4%) ist der Tumor rostral lokalisiert.

Während in der Studie von PATNAIK (1989) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 50% der Nasenhöhlentumoren bilateral lokalisiert sind, können NORTHROP et al.

(2001) dies nur bei 7% diagnostizieren. Dieser geringere Anteil bilateraler Beteiligung ist auch in unserer Studie (12%) offensichtlich, was ein Hinweis auf eine inzwischen frühere Diagnosestellung sein kann. Allerdings impliziert dies nicht automatisch ein niedrigeres Erkrankungsstadium. Vielmehr zeigt sich, dass bei unserem Patientengut ein Großteil der Tumoren (64%) bereits Nachbarstrukturen erfasst hat. Dabei kommt es bei acht Patienten sogar zu einer Deformation des Gesichtsschädels, wovon vier zusätzlich einen Einbruch ins Riechhirn aufweisen. Weitere fünf Patienten haben ebenfalls einen Einbruch ins Riechhirn, zeigen jedoch keine Schädeldeformationen. Auffallend ist, dass bei vier von fünf Ästhesioneuroblastomen mit Hilfe der computertomographischen Untersuchung eine Invasion ins Gehirn festgestellt wird - eine Umstand, den PATNAIK (1989) in seiner Studie ebenfalls beschreibt.

Dieses Verhalten beruht nicht auf inhärent maligneren bzw. invasiveren Eigenschaften dieses Tumortyps, sondern lässt sich im Wesentlichen aus der anatomischen Lokalisation des Riechepithels und seiner Verbindung zum Riechhirn erklären.

In der vorliegenden Arbeit wird eine Stadieneinteilung nach dem TNM-Schema der WHO mittels Computertomographie (ohne und mit Kontrastmittelgabe) durchgeführt (THRALL und HARVEY 1983, HENRY et al. 1998, NORTHRUP et al. 2001), jedoch wird sie dahingehend modifiziert, dass „Invasion in Nachbarstrukturen“ genau definiert wird (siehe Material Methode 6.1.2). Dabei wird die alleinige Verschattung der Sinus frontalis ohne Osteolyse und Beteiligung von Weichteilstrukturen nicht als Invasion in Nachbarstrukturen gewertet, da eine Differenzierung zwischen Sekretansammlung und Tumormasse mittels CT nicht in allen Fällen eindeutig möglich ist (HASSO und LAMBERT 1994, HELD und BREIT 1994).

In unserer Studie sind ein Großteil (64%) der Patienten im Tumorstadium 3 und nur 36% im Stadium 1. Diese Verteilung ergibt sich aus der Zielsetzung der Studie, da vorwiegend Patienten in die Studie aufgenommen sind, die aufgrund des Erkrankungsstadiums oder der Lokalisation des Tumors einer Palliativtherapie zugeführt werden sollen. Da sich im Untersuchungszeitraum jedoch nur sehr wenige Patienten für eine kurative Therapie qualifizieren ($n = 3$), dokumentiert unsere Studie indirekt auch das weit fortgeschrittene Wachstum der Neoplasien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ähnliche Ergebnisse sind aus früheren Publikationen bekannt (ADAMS et al. 1987, MCENTEE et al. 1991, LADUE et al. 1999, NORTHRUP et al. 2001).

In den beiden Veröffentlichungen mit palliativem Ansatz wird eine Stadieneinteilung entweder nicht vorgenommen (MORRIS et al. 1994) oder sie lässt sich nicht eindeutig nachvollziehen (MELLANBY et al. 2002). Der Publikation von MELLANBY et al. (2002) liegt die Stadieneinteilung des Primärtumors nach THRALL und HARVEY (1983) mit einer Stadieneinteilung 1 (unilateral / bilateral Nasenhöhle, ohne Beteiligung der Sinus frontalis) und 2 (bilateral, mit Beteiligung des Sinus frontalis und Knochendestruktion) zu Grunde. Jedoch ist aus dieser Studie nicht zu ersehen, wie viele der Tumoren dem Stadium 1 bzw. 2 zugeordnet werden. Die Autoren beschreiben bei 41 Hunden eine unilaterale, bei 15 Hunden eine bilaterale Ausdehnung sowie bei 13 Hunden eine Knochendestruktion und bei 21 Hunden eine Verschattung der Stirnhöhle. Die röntgenologischen Befunde von MELLANBY et al. (2002) nachträglich nach dem WHO-Schema zu interpretieren, gelingt nicht, da aus ihren Angaben nicht entnommen werden kann, in welchen Fällen eine Invasion in Nachbarstrukturen vorliegt. Geht man davon aus, dass die Tumoren mit nachgewiesener Knochendestruktion zusätzlich eine Invasion in Nachbarstrukturen haben, so sind höchsten 23% (n = 13) der Tumoren im Vergleich zu unserer Studie mit 64% in Tumorstadium 3 einzuteilen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Stadieneinteilung in der Untersuchung von MELLANBY et al. (2002) auf der Grundlage von Röntgenaufnahmen vorgenommen wird und somit eine Feindarstellung wie bei der Computertomographie nicht möglich ist.

Entsprechend der Aussage von WITHROW und VAIL (2007) werden auch in dieser Arbeit Metastasen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nur selten (12 %) diagnostiziert. Es metastasieren ein Fibrosarkom in den regionären Lymphknoten sowie ein Adenokarzinom und ein undifferenziertes Sarkom in die Lunge.

8.3. Therapie

Gegenwärtig wird in der Literatur bei Tumoren der Nasenhöhlen eine kurativ angelegte Strahlentherapie (insbesondere die Megavoltageherapie) als die beste Behandlungsoption gesehen (THRALL und HARVEY 1983, ADAMS et al. 1987, EVANS et al. 1989, MCENTEE et al. 1991, HENRY et al. 1998, LADUE et al. 1999, CORREA et al. 2003, ADAMS et al. 2005). Dennoch tritt nach der Literatur eine langfristige Tumorkontrolle nur selten ein, und mit medianen Überlebenszeiten von 210 bis 390 Tagen bleibt die Prognose trotz des kurativen Therapieansatzes vorsichtig. Limitierende Faktoren sind die Größe des Tumors

einhergehend mit einem höheren Anteil hypoxischer bzw. stahlenresistenter Zellen. Daneben bedingt die häufige Ausdehnung bzw. Lokalisation des Tumors in den kaudalen Nasenhöhlenabschnitten nahe der kribriformen Platte eine Einbeziehung kritischer Strukturen (Augen, Gehirn) ins Bestrahlungsfeld, was bei hohen Strahlendosen das Risiko unakzeptabler Nebenwirkungen erhöht (ROBERTS et al. 1987, JAMIESON et al. 1991, ADAMS et al. 1998). Die Diskrepanz zwischen der Notwendigkeit hoher Bestrahlungsdosen zur Kontrolle großer Tumoren und dem Wunsch nach Schutz kritischer Strukturen zur Minimierung der Nebenwirkungen, stellt eine ungünstige Voraussetzung für eine langfristige Tumorkontrolle dar. In Anbetracht dessen ist eine weniger aufwändige und zusätzlich nebenwirkungsärmere Therapie gerade für ältere Hunde bzw. Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorstadien empfehlenswert. In diesem Sinne erscheinen palliative Bestrahlungsprotokolle attraktiv angesichts der guten Resultate der beiden Studien aus der Literatur (mediane Überlebenszeiten 212 bzw. 441 Tage) (MORRIS et al. 1994, MELLANBY et al. 2002).

Wir entscheiden uns daher in unserer Studie für eine palliative Therapie bestehend aus hypofraktionierter Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie. Sie hat das Ziel einer Symptomlinderung oder Beseitigung der tumorassoziierten Symptome und somit einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Ein Therapievorteil gegenüber alleiniger hypofraktionierter Bestrahlung ist durch einen additiven Effekt der beiden Therapiemodalitäten intentioniert. Darüber hinaus soll die radiosensitivierende Wirkung des unmittelbar vor der Bestrahlung applizierten Chemotherapeutikums (Therapiesynergismus) genutzt werden.

8.3.1 Rückgang der Symptomatik

Nach Therapiebeginn kann bei 22 (88%) Patienten ein schneller Rückgang (durchschnittlich 5,9 Tage) der tumorassoziierten Symptome und damit einhergehend eine Verbesserung des Allgemeinbefindens erreicht werden. Eine vollständige Symptombefreiheit wird bei 14 Patienten (56%) und ein partieller Symptommrückgang bei acht (32%) Patienten erreicht. Nur bei drei Patienten (12%) bleibt die Symptomatik unverändert. Aufgrund anhaltender oder fortschreitender Symptome werden diese auf Wunsch ihrer Besitzer euthanasiert.

Die Veränderung von Häufigkeit und Charakter des Nasenausflusses sowie die Änderung weiterer tumorassoziierter Symptome werden als wichtige Indikatoren für die Wirksamkeit der palliativen Therapie gewertet. Um diese Indikatoren zu erfassen, wird ein Bewertungssystem mit genau definierten Kriterien etabliert, anhand dessen eine Symptomverbesserung dokumentiert werden kann (siehe Material und Methode 6.1.7 und 6.1.8).

Aus den wenigen Arbeiten in der Literatur mit Angaben zu einer Symptomverbesserung geht nicht hervor, an welchen Parametern sich diese orientieren (MELLANBY et al. 2002). Insofern ist auch ein Vergleich mit den Ergebnissen der palliativen Bestrahlungstherapie der Studie von MELLANBY et al. (2002) nur unter Vorbehalt möglich. MELLANBY et al. (2002) beschreiben nur zum Ende der Strahlentherapie eine Symptomverbesserung bei den meisten Patienten (53 von 56 Hunden). Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts ist aus den Studien von MORRIS et al. (1994) und MELLANBY et al. (2002) nicht zu ersehen. Für unsere Studie kann festgehalten werden, dass die Symptomverbesserung sehr rasch eingetreten ist. Inwieweit hier ein Zusammenhang mit der zusätzlichen radiosensitivierenden Chemotherapie gesehen werden kann, müsste anhand einer Kontrollgruppe ohne diese Medikation überprüft werden. Obwohl in den Studien mit kurativen Bestrahlungsprotokollen in der Regel nicht auf eine Symptomverbesserung eingegangen wird, ist anzunehmen, dass eine solche auch mit dieser Therapieform einhergeht. Betrachtet man die Bestrahlungstherapie intranasaler Neoplasien im Hinblick auf eine Symptomverbesserung, so hat die palliative Therapie bei geringerem Aufwand und bzw. Belastung gleich gute Ergebnisse, wie sie bei einer kurativen Bestrahlungsintention zu erwarten sind (MACEWEN et al. 1977, THRALL und HARVEY 1983, THEON et al. 1993, LADUE et al. 1999). Dies zeigen sowohl die Ergebnisse unserer Studie als auch die von MELLANBY et al. (2002).

8.3.2 Progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit

In der vorliegenden Arbeit liegt aufgrund der palliativen Zielsetzung der Schwerpunkt auf der Symptomverbesserung bzw. auf der Verlängerung der symptomfreien Zeit. Die wenigen Publikationen mit Angaben zur symptomfreien Zeit gehen von unterschiedlichen Definitionen aus (THEON et al. 1993, MORRIS et al. 1994, ADAMS et al. 1998). Sie ist als Zeit bis zum Wiederauftreten der

Erkrankungssymptome definiert und dabei entweder ab dem Zeitpunkt der Symptomverbesserung (Wirkungsdauer) oder ab dem Therapiebeginn (progressionsfreie Zeit) gerechnet. In unserer Arbeit werden die Ergebnisse unter Zugrundelegung beider Definitionen ausgewertet. Die Werte der Wirkungsdauer (median 109,5 Tage) und der progressionsfreien Zeit (median 116,5 Tage) liegen eng beieinander, da es nach Therapiebeginn sehr schnell zu einer Symptomverbesserung kommt. In der folgenden Diskussion sollen daher nur noch die progressionsfreie Zeit und die Gesamtüberlebenszeit Berücksichtigung finden.

Ein Vergleich der einzelnen Studien im Hinblick auf Überlebenszeit bzw. progressionsfreie Zeit wird dadurch erschwert, dass den Studien oft unterschiedliche Bestrahlungsprotokolle und Strahlentherapiegeräte (Orthovoltage / Megavoltage) sowie diverse Therapiekombinationen (Strahlentherapie mit / ohne Kombination Chirurgie oder / und Chemotherapie) zu Grunde liegen. Außerdem liegt der Auswertungsschwerpunkt der meisten Publikationen aufgrund ihres „kurativen“ Therapieansatzes auf der Überlebenszeit (THRALL und HARVEY 1983, ADAMS et al. 1987, EVANS et al. 1989, MCENTEE et al. 1991, HENRY et al. 1998, LADUE et al. 1999, CORREA et al. 2003, ADAMS et al. 2005).

In unserer Arbeit werden im Median eine progressionsfreie Zeit von 116,5 Tagen (Streubreite von 5 – 639 Tage) und eine Überlebenszeit von 156 Tagen (Streubreite von 10 - 639 Tagen) erreicht. Vier Patienten sind zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben (progressionsfreie Zeit 317, 454, 523, 639 Tage) und sind symptomfrei. Diese Ergebnisse sind angesichts der palliativen Therapieintention sehr zufrieden stellend. Die weite Streubreite der progressionsfreien Zeiten bzw. der Überlebenszeiten und die zum Zeitpunkt der Auswertung noch lebenden Patienten zeigen, dass durch diese Kombinationstherapie durchaus längerfristige Tumorkontrollen erzielt werden können. Die relativ kleine Patientenzahl und die sehr heterogene Patientenpopulation sind jedoch limitierende Faktoren für eine verallgemeinernde Bewertung. Die beiden Publikationen mit palliativen Bestrahlungsprotokollen von MORRIS et al. (1994) und MELLANBY et al. (2002) berichten von medianen Überlebenszeiten von 441 bzw. 212 Tagen, was durchaus vergleichbar mit den medianen Überlebenszeiten von 210 bis 390 Tagen bei kurativen Bestrahlungsprotokollen ist (ADAMS et al. 1987, THEON et al. 1993, HENRY et al. 1998, LADUE et al. 1999, NORTHRUP et al. 2001, KESSLER 2005). Trotz des zusätzlichen Einsatzes einer Chemotherapie werden in unserer Studie

diese Überlebenszeiten nicht erreicht. Im Gegensatz zu unserer Studie handelt es sich bei MELLANBY et al. (2002) jedoch um eine retrospektive Untersuchung mit einer größeren Patientenpopulation (n = 56) und einem anderen Bestrahlungsprotokoll (4 Fraktionen à 9 Gy einmal wöchentlich). Zudem liegt, wie bereits erwähnt, der Anteil der Patienten im Tumorstadium 3 bei maximal 23% im Vergleich zu 64% in unserer Studie. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass MELLANBY et al. (2002) vorwiegend epitheliale Tumoren (undifferenzierte Karzinome, n = 25; Adenokarzinom, n = 18), therapiert haben. Auch in der Untersuchung von MORRIS et al. (1994) mit dem gleichen Bestrahlungsprotokoll (36 Gy in 4 Fraktionen à 9 Gy, wöchentlich) können höhere mediane Überlebenszeiten (441 Tage) erreicht werden. Wie in der Studie von MELLANBY et al. (2002), stellen auch hier undifferenzierte Karzinome (n = 7) den Großteil der Tumoren. Hier wird die Vergleichbarkeit schon dadurch erschwert, dass eine Stadieneinteilung nicht vorliegt. Außerdem müssen diese Ergebnisse auf dem Hintergrund des kleinen Patientenkollektivs von lediglich 12 Patienten unter Vorbehalt bewertet werden.

Inwieweit im Vergleich zu unserer Studie die höhere Einzel- bzw. Gesamtdosis einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat, müsste in einer Kontrollgruppe überprüft werden. Unsere Entscheidung für ein Protokoll mit drei Fraktionen à 8 Gy liegt in der Erfahrungen unserer Vorstudie (SCHWIETZER et al. 2005) sowie in den Tumorausmaßen eines Großteils der Patienten verbunden mit dem Risiko erhöhter Nebenwirkungen beim Einbeziehen von Augen und Gehirn ins Bestrahlungsfeld begründet.

8.3.3 Kontroll-CT der Nasen- und Nasennebenhöhlen

Computertomographische Kontrolluntersuchungen der Nase können bei 23 von 25 Patienten durchgeführt werden. Drei Patienten werden bereits vor dem ersten Kontroll-CT euthanasiert. In 13 Fällen (52%) bleiben die Tumoren größenstabil, bei zehn Patienten (40%) kann eine Tumorremission nachgewiesen werden, davon bei fünf eine partielle und bei weiteren fünf eine komplette Remission. Dies macht deutlich, dass die Symptomlinderung nicht nur auf vaskulären Effekten oder den antiinflammatorischen Eigenschaften der Bestrahlung und der adjuvanten Chemotherapie beruht. Von einer Tumorremission wird in der Literatur bisher nur nach kurativen Bestrahlungen berichtet (THRALL et al. 1993a). In den beiden palliativen Studien von MORRIS et al. (1994) und MELLANBY et al. (2002) wird bei

den Kontrolluntersuchungen weder eine Röntgen- noch eine computertomografische Untersuchung durchgeführt.

ADAMS et al (1998) stellen fest, dass Karzinome der Nasenhöhle besser auf eine Radiotherapie ansprechen, also strahlensensibler sind als Sarkome. Eine Tendenz in diese Richtung zeigt sich auch bei unserer Kombinationstherapie. Bei Karzinomen wird häufiger eine partielle oder komplette Remission beobachtet (n = 6, davon ein Patient lebend und in kompletter Remission), als bei Sarkomen (n = 2). Statistisch erweisen sich diese Ergebnisse jedoch mit einem p-Wert von 0,39 als nicht signifikant, was jedoch in der geringen Patientenzahl für den jeweiligen Tumortyp begründet sein kann.

In der vorliegenden Studie gehen zwei der vier Ästhesioneuroblastome in eine partielle Remission. Dies spricht für eine Strahlensensibilität dieses Tumortyps. Derzeit gibt es für eine Therapie von Ästhesioneuroblastomen der Nasenhöhle beim Hund keine publizierten Therapieempfehlungen. Lediglich berichten UENO et al. (2007) in einem Fallbericht über ein kurativ mit Orthovoltage-Radiotherapie bestrahltes canines, nasales Ästhesioneuroblastom (Tumorkontrolle 120 Tage). In der Humanmedizin wird bei Ästhesioneuroblastomen die primäre Radiotherapie z. T. in Kombination mit Chirurgie oder adjuvanter Chemotherapie (Platinderivate) empfohlen (WEIDEN et al. 1984, DE VOS et al. 2003). Auf der Grundlage der eigenen Ergebnisse erscheint es sinnvoll, an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen, ob beim Hund eine Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie bei diesem Tumortyp wirksamer als die alleinige Bestrahlung ist. Gerade bei Ästhesioneuroblastomen erscheint eine palliative Strahlentherapie sinnvoll, da die Tumordinvasion ins Riechhirn eine Einbeziehung des Gehirns ins Bestrahlungsfeld notwendig macht.

8.3.4 Kontroll-CT des Thorax

In drei Fällen werden Rundherde in der Lunge diagnostiziert. Davon wird im Fall eines Ästhesioneuroblastoms (Patient 2) eine zusätzlich Masse im Bereich der Lendenwirbelsäule histologisch als Karzinom verifiziert. Es wird vermutet, dass die Rundherde in der Lunge ebenfalls Metastasen eines zu diesem Zeitpunkt bereits rezidierten und lymphogen metastasierten Adenokarzinom der Mamma sind (siehe auch 7.8.8 und 7.10). Ein eindeutiger Nachweis ist nur über eine Obduktion, die von den Besitzern abgelehnt wird, möglich. Die Tatsache, dass in den uns bekannten

veterinärmedizinischen Publikationen (DAHME et al. 1989, HARA et al. 2002) bisher nicht von einer Metastasierung von Ästhesioneuroblastomen berichtet wird, stützt unsere Annahme.

Durch die Darstellbarkeit von Metastasen $\leq 0,5$ cm mittels Computertomographie können diese schon im frühen Stadium nach Anzahl und Größe erfasst und in ihrem Verlauf dokumentiert werden. Die Computertomographie bestätigt sich in dieser Arbeit als sensitives bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Metastasen in der Lunge, wie schon mehrfach in der Literatur beschrieben (COAKLEY et al. 1997, NEMANIC et al. 2006). Allerdings wäre zu einer definitiven Bestätigung der computertomographischen Befunde eine Lungenbiopsie oder Obduktion notwendig. Dies jedoch wird in den betroffenen Fällen von den Besitzern nicht gewünscht.

8.3.5 Nebenwirkungen

In der vorliegenden Studie werden Nebenwirkungen, die in Folge der Chemotherapie auftreten, von denen, die als Nebenwirkung der Bestrahlungstherapie interpretiert werden, unterschieden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch der Therapiesynergismus zwischen den beiden Therapiemodalitäten einen Einfluss auf Ausmaß und Intensität der Bestrahlungsnebenwirkungen hat.

Mit Ausnahme weniger Patienten (16%) werden nur geringe bis moderate Nebenwirkungen (44%) im Bereich der im Bestrahlungsfeld liegenden Strukturen (Augen und Hautareale) festgestellt. Hauptsächlich kommt es zu geringgradiger Konjunktivitis, Keratitis und temporär oder permanent reduzierter Tränenproduktion sowie im Bereich der im Bestrahlungsfeld befindlichen Haut zu Pigmentveränderungen und partieller Alopezie. Akute Strahlennebenreaktionen wie Mukositis und Dermatitis, die typischerweise bei kurativen Protokollen auftreten und durch Salivation oder verminderte Futteraufnahme zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können, werden nicht beobachtet (THRALL et al. 1993b).

In drei Fällen tritt als Folge einer Panopthalmie ein unilateraler Visusverlust ein. Im Vergleich zu kurativen Bestrahlungsprotokollen, bei denen nach Megavoltagebestrahlung in 45% bzw. 59% der Fälle schwere und irreversible Strahlenreaktionen der Augen beschrieben werden (ROBERTS et al. 1987, THEON et al. 1993), erscheint der geringe Anteil (12%) schwerwiegender okularer Strahlenreaktionen bei der palliativen Bestrahlung bemerkenswert.

Trotz der höheren Einzel- und somit auch höheren Gesamtstrahlendosis (4 x 9 Gy) werden bei den Studien von MORRIS et al. (1994) und MELLANBY et al. (2002) ebenfalls nur geringgradige Nebenwirkungen beschrieben. Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studien muss beachtet werden, dass lediglich ein einzelnes (dorsales) Bestrahlungsfeld verwendet wird. Dabei werden die Augen entweder gar nicht oder nur der mediale Kanthus ins Bestrahlungsfeld einbezogen. Nur bei Patienten mit Invasion des Tumors in die Orbita wird auch das komplette Auge ins Bestrahlungsfeld integriert. Eine Einzelfeldbestrahlung geht mit einer schlechteren Dosisverteilung im Zielgewebe einher. Zur Optimierung der Dosisverteilung entscheiden wir uns für eine Bestrahlung mit multiplen Bestrahlungsfeldern (dorsal, lateral rechts und links) (KASER-HOTZ et al 1994, KESSLER 2005). Aufgrund dieser lateralen Felder müssen bei 24 von 25 Hunden ein oder beide Augen und der rostrale Bereich des Gehirns ins Bestrahlungsfeld einbezogen werden. Um dennoch das Nebenwirkungsrisiko zu reduzieren und basierend auf den Erfahrungen einer Voruntersuchung (SCHWIETZER et al. 2005), haben wir uns für ein Bestrahlungsprotokoll von 3 x 8 Gy entscheiden. In der zitierten Voruntersuchung kommt es bei einem Patienten, der mit vier Fraktionen zu je 8 Gy unter Einbezug beider Augen und rostraler Gehirnbereiche bestrahlt worden ist, zu schweren neurologischen Ausfällen, in deren Folge der Patient trotz kompletter Tumorremission frühzeitig euthanasiert werden muss (SCHWIETZER et al. 2005).

In den Studien von MORRIS et al. (1994) und MELLANBY et al. (2002) finden Nachkontrollen nicht in allen Fällen regelmäßig und häufig nur telefonisch statt. Von einer speziellen Untersuchung der Augen wird nicht berichtet. Es ist fraglich, ob auf diesem Hintergrund alle Nebenwirkungen erfasst werden.

Die bei einem Patienten unserer Studie auftretenden epileptischen Anfälle werden als Folge der Therapie interpretiert, da zu diesem Zeitpunkt eine komplette Tumorremission nachweisbar ist und eine Metastasierung ins Gehirn ausgeschlossen werden kann. Ähnliche neurologische Nebenwirkungen wie Gehirnödeme und Epilepsien bei Einbeziehung rostraler Gehirnbereiche in das Bestrahlungsfeld werden vereinzelt auch bei Bestrahlungen mit kurativer Intention beschrieben (MCENTEE et al. 1991, THEON et al. 1993, NADEAU et al. 2004).

Direkte Nebenwirkungen als Folge der Chemotherapie sind vernachlässigbar und treten nur bei drei Hunden (12%) auf.

8.4 Todesursache

Die Todesursache bei 68 % (n = 17) der Patienten unserer Arbeit ist die Rezidivierung des Tumors beziehungsweise die Progression tumorassoziierter Symptome. Bei 16% (n = 4) der Patienten wird die Euthanasie aus anderen Gründen durchgeführt. Hiervon entwickeln drei Hunde einen weiteren Tumor, und ein Hund wird aufgrund einer vermuteten Vergiftung beim Haustierarzt eingeschläfert. Wie auch in anderen Publikationen ist eine Metastasierung (n = 4) in keinem Fall der Grund für eine Euthanasie (ADAMS et al. 1987, MORRIS et al. 1994).

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit früheren Publikationen. Sowohl Studien mit kurativer als auch mit palliativer Strahlentherapie geben das Wiederauftreten der tumorassozierten Symptome als Grund für eine Euthanasie bei einem Großteil der Patienten an (MORRIS et al. 1994, ADAMS et al. 1998, NORTHRUP et al. 2001).

8.5 Prognostische Parameter für progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit

Das Patientenkollektiv besteht aus neun Mischlingshunden und 16 Rassehunden. Mischlingshunde (M) haben in dieser Studie tendenziell eine bessere Prognose als reinrassige Hunde (R) bezogen auf progressionsfreie Zeit (median: R = 48 Tage / M = 145,5 Tage) und Überlebenszeit (median: R = 81 Tage / M = 170,4 Tage). Diese Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant. Auch aus der Literatur gibt es keine Hinweise auf eine prognostische Relevanz dieses Parameters, bzw. wird dieser in den meisten Publikationen nicht ausgewertet (ADAMS et al. 1998, LADUE et al. 1999).

LADUE et al. (1999) stellen in ihrer Studie fest, dass kurativ bestrahlte Patienten (n = 130), die älter als 10 Jahre sind, eine kürzere Überlebenszeit haben als jüngere. Gründe dafür werden in einer kürzeren Restlebenserwartung bzw. einem höheren Risiko, an altersbedingten Krankheiten zu versterben, gesehen. Diese Tendenz lässt sich auch in unserer Patientenpopulation aufzeigen. Allerdings kann keine statistische Signifikanz zwischen den Altersgruppen > 10 Jahre (40%) und ≤ 10 Jahre (60%) in Bezug auf progressionsfreie Zeit (p = 0,4; 0,1) und Überlebenszeit (p = 0,29; 0,07) festgestellt werden. Inwieweit unsere - im Vergleich zu der Studie von LADUE et al. (1999) relativ kleine Patientenzahl Einfluss auf die statistische Signifikanz hat, bleibt offen.

Unsere Patientengruppe besteht aus 48% weiblichen und 52% männlichen Hunden. Trotz augenscheinlich besserer Ergebnisse bei weiblichen Tiere in Bezug auf progressionsfreie Zeit (median m = 43,5 Tage; w = 159,4 Tage) und Überlebenszeit (median m = 51,5 Tage; w = 186,3 Tage), kann für diese Werten keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Dies stimmt mit der verfügbaren veterinärmedizinischen Literatur überein (ADAMS et al. 1998, HENRY et al. 1998).

In früheren Studien kann beim Vergleich von Karzinomen mit Sarkomen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und Prognose festgestellt werden (MCENTEE et al. 1991, MORRIS et al. 1994, ADAMS et al. 1998, MELLANBY et al. 2002). Tendenziell haben in unserer Studie Sarkome (40%) in Bezug auf progressionsfreie Zeit (47 versus 126 Tage) und Überlebenszeit (57 versus 156 Tage) eine schlechtere Prognose als Karzinome (40%). Eine statistische Signifikanz ($p = 0,39$) lässt sich daraus nicht ableiten, was jedoch wiederum in der geringen Patientenzahl pro Gruppe begründet sein kann.

1987 beschreiben ADAMS et al. für nasale Adenokarzinome bei Hunden (mediane Überlebenszeit 360 Tage) im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen (mediane Überlebenszeit 180 Tage) und niederdifferenzierten Karzinomen (mediane Überlebenszeit 123 Tage) signifikant längere Überlebenszeiten. Mit einer medianen Überlebenszeit von 165 Tagen bei sechs Patienten mit nasalen Plattenepithelkarzinomen stellen CORREA et al. (2003) vergleichbare Überlebenszeiten fest. Für unser Patientengut ist aufgrund der geringen Population hinsichtlich der Tumorsubtypen eine statistische Auswertung nicht möglich. Hunde mit Adenokarzinomen ($n = 6$) weisen Überlebenszeiten von 33 – 454 Tagen (33, 122, 156, 156, 317, 454 Tage) und progressionsfreie Zeiten von 27 – 454 Tagen (27, 48, 94, 126, 293 454 Tage) auf. Vier Patienten mit niederdifferenzierten Karzinomen haben eine Überlebenszeit von 81 - 263 Tagen (81, 163, 192, 263, Tage) und eine progressionsfreie Zeit von 67 – 217 Tagen (67, 163, 178, 217 Tage). Diese Ergebnisse weisen eine weite Streuung ohne sichtbare Tendenz auf.

Für Chondrosarkome (median Überlebenszeit = 378 Tage) im Vergleich zu Adenokarzinomen (median Überlebenszeit = 300 Tage) können THEON et al. (1993) eine signifikant bessere Überlebenszeit feststellen. Da sich in unserem Patientenkollektiv nur ein Chondrosarkom befindet (Überlebenszeit = 42 Tage, Wirkungsdauer = 32 Tage, progressionsfreie Zeit = 39 Tage), lässt sich hierzu keine Aussage machen.

Wie bereits erwähnt, gibt es keine Berichte über die Therapie von Ästhesioneuroblastomen beim Hund und somit auch keine Aussagen zu deren Prognose. In unserer Studie befinden sich fünf Patienten mit Ästhesioneuroblastomen, jedoch können aufgrund der geringen Fallzahl weder Medianwerte für die progressionsfreie Zeit noch für die Überlebenszeit ermittelt werden. Trotz weiter Streuung der Überlebenszeiten zwischen 19 – 523 Tagen ist festzustellen, dass drei der Patienten Überlebenszeiten (Überlebenszeit 180, 170, 523 Tage) im mittleren bis oberen Bereich des gesamten Patientenkollektivs erreicht haben. Davon ist ein Patient mit 523 Tagen zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben.

In den Publikationen, die eine Stadieneinteilung des Primärtumors nach dem WHO-Staging-System vornehmen, kann keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Tumorstadium und Überlebenszeit bzw. progressionsfreier Zeit gefunden werden (THRALL und HARVEY 1983, ADAMS et al. 1987, EVANS et al. 1989, HENRY et al. 1998, LADUE et al. 1999, NORTHRUP et al. 2001). Auch in unserer Studie haben Patienten im Tumorstadium T3 (64%) keine signifikant kürzere progressionsfreie Zeit ($p = 0,56$; $0,9$) und Überlebenszeit ($p = 0,48$; $0,94$) als Patienten im Tumorstadium T1 (36%).

Bei Zugrundelegen einer modifizierten Stadieneinteilung auf der Basis von Röntgenaufnahmen stellen Theon et al. (1993) bei 77 Hunden fest, dass die elf Hunde im Tumorstadium T2 (bilaterale Neoplasie mit Beteiligung von Stirnhöhle und Destruktion des Knochens) eine 2,3-fach höhere Rezidivierungsrate haben als Hunde im Tumorstadium T1 (unilaterale/ bilaterale Neoplasie ohne Beteiligung der Stirnhöhle). Auch LADUE et al. (1999) sehen auf Grundlage dieser Stadieneinteilung mittels Computertomographie das Tumorstadium als prognostischen Parameter für die Überlebenszeit. MELLANBY et al. (2002) bestätigen diese Ergebnisse in ihrer Studie mit palliativer Therapie bei 56 Hunden jedoch nicht. Grundsätzlich ist bei einer Stadieneinteilung, die eine Beteiligung der Stirnhöhle als Kriterium beinhaltet, zu beachten, dass eine Differenzierung zwischen Sekret und Tumormasse sowohl röntgenologisch als auch computertomographisch nicht immer mit ausreichender Sicherheit möglich ist (HASSO und LAMBERT 1994, HELD und BREIT 1994). Darüber hinaus geht aus keiner der genannten Studien hervor, welchem Stadium unilaterale Tumoren mit Beteiligung der Stirnhöhle zugeordnet werden. Aus diesen Gründen kommt die in dieser Arbeit verwendete Stadieneinteilung in unserer Studie nicht zum Einsatz.

Neun von sechzehn Patienten mit Tumorstadium T3 haben zu Therapiebeginn einen Einbruch des Tumors ins Riechhirn. Auch dieser Befund hat statistisch keine prognostische Relevanz und ist in früheren Publikationen nicht untersucht worden.

HENRY et al. (1998) beschreiben in einer Studie mit kurativer Intention bei sieben Hunden mit metastasierten Adenokarzinomen (1 x T1N1M0, 3 x T3N1M0, 2 x T2N0M1, 1 x T3N0M1) signifikant kürzere Überlebenszeiten (median 109 versus 393 Tage). In der vorliegenden Arbeit kann für diesen Parameter keine statistische Auswertung vorgenommen werden, da es nur bei drei Patienten zu einer Metastasierung des Primärtumors gekommen ist. Jedoch ist zu erwähnen, dass einer dieser Patienten nicht auf die Therapie angesprochen hat.

Auch eine Tumorremission wird auf ihre prognostische Relevanz hin überprüft. Mittels Computertomographie wird bei 10 von 23 Patienten eine partielle oder komplette Remission nachgewiesen. Diese Patienten haben im Vergleich zu den Hunden mit stabiler Erkrankung eine längere progressionsfreie Zeit (206 versus 57) und Überlebenszeit (233 versus 69). Mit p-Werten $\leq 0,05$ ergibt sich für den Parameter Tumorremission eine statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen von THRALL et al. (1993a), die bei kurativ bestrahlten Hunden mit Tumorremission eine signifikant längere mediane Tumorkontrollzeit als bei solchen ohne Tumorrückgang (389 versus 161 Tage) beschreiben.

8.6 Bewertung der Therapie und Schlussfolgerung

Der in unserer Studie evaluierten Kombinationstherapie aus hypofraktionierter Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie liegt eine palliative Intention zu Grunde (KASER-HOTZ et al. 1994, THRALL und LARUE 1995, LINDNER und KNESCHAUREK 1996). Es soll eine Steigerung der Lebensqualität durch Symptomverbesserung und Schmerzlinderung bei möglichst geringen Nebenwirkungen und minimalem Aufwand bzw. minimaler Belastung für den Patienten erreicht werden. Diese Anforderungen können mit wenigen Einschränkungen dokumentiert werden.

Obwohl besonders Tiere mit sehr weit fortgeschrittenen Neoplasien in der Studie vertreten sind, tritt bei 88% der Patienten innerhalb einer Woche eine Symptomverbesserung ein. Bei 56% kommt es sogar zu einer kompletten Remission der Symptome. Durch die rasche Verbesserung des Allgemeinzustandes bei den meisten Patienten kann auf dem Hintergrund der palliativen Intention der Behandlung sogar in Fällen mit nur kurzen Überlebenszeiten von Erfolg gesprochen werden. Weiterhin kann gezeigt werden, dass auch mit der palliativen Therapie bei immerhin

40% der Patienten eine partielle bis komplette Tumorremission erzielt werden kann. Nur in Ausnahmefällen kommt es zu signifikanten Nebenwirkungen.

Der logistische Aufwand ist mit sechs Behandlungsterminen um ca. 2/3 kleiner als der für eine konventionelle Therapie. Durch die wesentlich geringere Anzahl von Narkosen (3 versus 16 - 19 Narkosen) reduzieren sich Narkoserisiko und Belastung für die Patienten deutlich.

Der erhoffte Therapievorteil durch eine Kombination von Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie ist durch die Ergebnisse unserer Studie nicht zu belegen. Trotz aller einen Vergleich erschwerenden Einschränkungen werden in beiden Studien mit alleiniger palliativer Bestrahlung längere Überlebenszeiten als in unserer Studie beschrieben (MORRIS et al. 1994, MELLANBY et al. 2002).

Grundsätzlich ist bei einem Patientengut wie in dieser Arbeit, bestehend aus älteren Hunden mit sehr weit fortgeschrittenen Neoplasien, aus unserer Sicht eine palliative Therapie zu favorisieren. Hierfür sprechen die wesentlich geringeren Belastungen und Risiken sowie logistische Vorteile für den Tierbesitzer.

9 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie werden 25 Hunde mit Nasentumoren (10 Karzinome, 10 Sarkome und 5 Ästhesioneuroblastome) mit einer Kombinationstherapie bestehend aus palliativer ^{60}Co Strahlentherapie und einer Chemotherapie mit Carboplatin behandelt. Es werden eine Gesamtstrahlendosis von 24 Gy (3 Fraktionen à 8 Gy, Tag 0, 7, 21) und fünf Applikationen Carboplatin ($270 - 300 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF. i. v. alle 21 - 28 Tage}$) verabreicht. Um die radiosensitivierende Wirkung des Carboplatins zu nutzen, werden die ersten beiden Applikationen 20 Minuten vor der ersten bzw. dritten Bestrahlung durchgeführt. Die Stadieneinteilung des Primärtumors wird computertomographisch unterstützt nach dem TNM-Schema der WHO vorgenommen. Bei 24 von 25 Hunden müssen ein oder beide Augen und / oder der rostrale Bereich des Gehirns ins Bestrahlungsfeld einbezogen werden. Zur Ermittlung der Tumorremission werden CT-Verlaufskontrollen in zwei- bis dreimonatigen Abständen durchgeführt.

88% der Patienten zeigen eine Verbesserung der klinischen Symptome (Nasenausfluss, respiratorische Symptome). Bei fünf Hunden kommt es zur partiellen und bei weiteren fünf zur kompletten Tumorremission. Die Chemotherapie wird von allen Patienten gut toleriert. Nur bei drei Patienten, bei denen die Augen in den primären Strahlengang einbezogen werden müssen, kommt es zu schwerwiegenden Strahlenreaktionen, die zu einer Erblindung des betroffenen Auges führen.

Die Überlebenszeiten liegen zwischen 10 und 639 Tagen, bei einer medianen Überlebenszeit von 156 Tagen. Vier Hunde sind am Leben (317, 454, 523, 639 Tage). Es kann keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den untersuchten Parametern (Rasse, Alter, Geschlecht, histologischer Tumortyp, Tumoreinbruch ins Gehirn, Tumorstadium) und der progressionsfreien Zeit bzw. der Überlebenszeit festgestellt werden. Patienten mit Tumorremission haben eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit stabiler Erkrankung.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit einer hypofraktionierten Bestrahlung kombiniert mit Carboplatin eine exzellente Palliation der Symptome mit akzeptablen Überlebenszeiten erreicht werden kann.

Weiterführende Studien sind erforderlich, um einen eventuellen Therapievorteil dieser Kombinationstherapie im Vergleich zu alleiniger palliativer Bestrahlung zu evaluieren.

10 Summary

In this study, 25 dogs with intranasal tumours are treated using a combination of palliative ^{60}Co radiotherapy and Carboplatin chemotherapy. A total radiation dose of 24 Gy (3 fractions of 8 Gy on days 0, 7 and 21) and five doses of Carboplatin (270 - 300 mg/m² BSA i. v. every 21 - 28 days) are administered. In order to utilize any radiosensitizing effects of the Carboplatin, the first two doses are given twenty minutes before the first and third radiation treatment, unless leucopenia is present.

All tumours are confirmed by histopathology, imaged by computed tomography and staged using established WHO criteria. Histopathology reveals 10 carcinomas, 10 sarcomas, and 5 aesthesioneuroblastomas. Due to the stage of the disease in 24 of the 25 dogs one or both eyes and/or the rostral segment of the brain have to be included in the radiation field. Treatment response is evaluated clinically (resolution of clinical symptoms) and by computed tomography (remission status) every 2 - 3 months. In 88 % patients, clinical symptoms subside partially or completely resulting in improvement in quality of life. Computed tomography reveals partial (n = 5) and complete (n = 5) remissions. Radiation therapy causes no or minimal side effects and only 3 dogs (12 %) experience serious ocular side effects which result in loss of vision of the affected eye. Chemotherapy is well tolerated.

Survival times range from 10 - 639 days with median of 156 days, respectively. Four dogs are still alive (317, 454, 523, 639 days) after onset of therapy. Survival time and progression free interval are significantly correlated with the degree of tumour remission. There is no statistically significant correlation between the parameters breed, age, sex, brain invasion, tumour stage and survival time or progression free interval. It can be concluded from this study that palliative radiation therapy combined with chemotherapy results in excellent palliation of clinical symptoms and acceptable survival times.

Further and prospective studies are needed to elucidate the advantage of combined therapy (radiation with Carboplatin) compared to treatment with radiation therapy alone.

11 Literaturverzeichnis

ACHESON, E.D., HADFIELD, E.H., MACBETH, R.G. (1967):

Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. *Lancet*. 1967; 11, 311-312.

ADAMS, W.M., WITHROW, S.J., WALSHAW, R., TURRELL, J.M., EVANS, S.M., WALKER, M.A., KURZMAN, I.D. (1987):

Radiotherapy of malignant nasal tumours in 67 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987; 191, 311-315.

ADAMS, W.M., MILLER, P.E., VAIL, D.M., FORREST, L.J., MACEWEN, E.G. (1998):

An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1998; 39, 475-481.

ADAMS, W.M., BJORLING, D.E., MCANULTY, J.E., GREEN, E.M., FORREST, L.J., VAIL, D.M. (2005):

Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005; 227, 936-941.

AVNER, A., DOBSON, J.M., SALES, J.I., HERRTAGE, M.E. (2008):

Retrospektive review of 50 canine nasal tumours evaluated by low-field magnetic resonance imaging. *J. Small Anim. Pract.* 2008; 49, 233-243.

BATEMAN, K.E., CALTON, P.A., PENNOCK, P.W., KRUTH, S.A. (1994):

0-7-21 Radiation therapy for the palliation of advanced cancer in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1994; 8, 394-399.

BUDACH, W., HEHR, T., BUDACH, V., BELKA, C., DIETZ, K. (2006):

A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma head and neck. *BMC Cancer* 2006; 6, 28.

BUKOWSKI, J.A., WARTENBERG, D., GOLDSCHMIDT, M. (1998):

Environmental causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *J. Toxicol. Environ. Health* 1998; 54, 579-591.

BOSCH, I.L., VALLECILLO L., FRIAS, Z. (1976):

Cancer of nasal cavity. *Cancer* 1976; 37, 1458-1461.

CHING, S.V., GILLETTE, S.M., POWERS, B.E., ROBERTS, S.M., GILLETTE, E.L., WITHROW, S.J. (1990):

Radiation-induced ocular injury in the dog: a histological study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19, 321-328.

- CLERCX, C., WALLON, J., GILBERT, S., SNAPS, F., COIGNOUL, F. (1996):**
Imprint and brush cytology in the diagnosis of canine intranasal tumours. J. Small Anim. Pract. 1996; 37, 423-427.
- COAKLEY, F.V., COHEN, M.D., WATERS, M.M., KARMAZYN, B., GONIN, R., HANNA M.P. (1997):**
Detection of pulmonary metastases with pathological correlation: effect of breathing on the accuracy of spiral CT. Pediatr. Radiol. 1997; 27, 576-579.
- CODNER, E.C., LURUS, A.G., MILLER, J.B., GAVIN, P.R., GALLINA, A., BARBEE, D.D. (1993):**
Comparison of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1993; 202, 1106-1110.
- COLIN, P.H. (1994):**
Concomittant chemotherapy and radiotherapy. Theoretical basis and clinical experience 1994; 14, 2357-2361.
- CONFER, A.W., DEPAOLI, A. (1978):**
Primary neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx in the dog. A report of 16 cases from the files of the AFIP. Vet. Pathol. 1978; 15, 18-30.
- CHOY, H., RODRIGUEZ, F.F., KOESTER, S., HILDENBECK, S., VON HOFF, D.D. (1993):**
Investigation of Taxol as a potential radiation sensitizer. Cancer 1993; 71, 3774-3778.
- CORNELIUS, C.P., WOLLENBERG, B. (2003):**
Maligne Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen.
In: CORNELIUS, C.P., WOLLENBERG, B (Hrsg.): Manual Kopf-Hals-Malignome, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2003; 204-215.
- CORREA, S.S., MAULDIN, G.N., MAULDIN, G.E., PATNAIK, A.K. (2003):**
Efficacy of cobalt-60 radiation therapy for the treatment of nasal cavity nonkeratinizing squamous cell carcinoma in the dog., J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2003; 39, 86-89.
- COUGHLIN, C.T., RICHMOND, R.C. (1989):**
Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections for new trails, and the emergence of carboplatin. Sem. Oncol. 1989; 16, 31-43.
- DAHME, E., BILZER, T., MANNL, A. (1985):**
The diagnosis of primary olfactory mucosa neoplasms demonstrated by an esthesioneuroepithelioma in the dog. Tierarztl. Prax. 1985; Suppl. 1, 112-122.

DALY, M.E., CHEN, A.M., BUCCI, M.K., EL-SAYED, I., XIA, P., KAPLAN, M.J., EISELE, D.W. (2007):

Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67, 151-157.

DENEKAMP, J., JOINER, M.C. (1982):

The potential benefit from a perfect radiosensitizer and its dependence on reoxygenation. *British Journal of Radiology* 1982; 55, 657-663.

DE VOS, F.Y.F.L., WILLEMSE, P.H.B., DE VRIES, E.G.E. (2003):

Successful treatment of metastatic esthesioneuroblastoma. *J. of Medicine* 2003; 61, 414-416.

DISCHE, S. (1985):

Chemical sensitizers for hypoxic cells: a decade of experience in clinical radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1985; 3, 97-115.

DIRIX, P., NUYTS, S., GEUSSENS, Y., JORISSEN, M., VANDER POORTEN, V., FOSSION, E., HERMANS, R., VAN DEN BOAGAERT, W. (2007):

Malignancies of nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* 2007; 69, 1042- 1050.

DIXON W.J. (1993):

BMDP statistical software manual, volume 1 and 2. University of California press, Berkeley, Los Angeles, London.

DOUBLE, E.B., RICHMOND, R.C., O'HARA, J.A., COUGHLIN, C.T. (1985):

Carboplatin as a potentiator of radiation therapy. *Cancer Treat. Rev.* 1985; 12, 111-124.

DUTHOY, W., BOTERBERG, T., CLAUS, F., OST, P., VAKAET, L., BRAL, S., DUPREZ, F., VAN LANDUYT, M., VEMEERSCH, H., DE NEVE, W. (2005):

Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients. *Cancer* 2005; 104, 71-82.

EUTENEUER, S., SUDHOFF, H., BERNAL-SPREKELSEN, M., THEEGARTEN, M., DAZERT, S. (2004):

Malignomas of the nasal cavity and the paranasal sinuses: clinical characteristics, therapy and prognosis of different tumor types. *Laryngorhinootologie* 2004; 83, 33-39.

EVANS, S.M., GOLDSCHMIDT, M., MCKEE, L.J., HARVEY, C.E. (1989):

Prognostic factors and survival after radiotherapy for intranasal neoplasms in dogs: 70 cases (1974-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1989; 194, 1460-1463.

FONT, A., ROURA, X., FONDEVILA, D., CLOSA, J.M., MASCORT, J., FERRER, L. (1996):

Canine mucosal leishmaniasis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996; 32, 131-137.

GILLETTE, E.L., GILLETTE, S.M. (1995):

Principles of radiation therapy. Sem. Vet. Med. Surg. 1995; 10, 129-134.

GILLETTE, E.L., LARUE, S.M., GILLETTE, S.M. (1995):

Normal tissue tolerance and management of radiation injury. Semin. Vet. Med. Surg. 1995; 10, 209-213.

GINEL, P.J., MOLLEDA, J.M., NOVALES, M., MARTIN, E., MARGARITO, J.M., LOPEZ, R. (1995):

Primary transmissible venereal tumour in the nasal cavity of a dog. Vet. Rec. 1995; 136, 222-223.

HAHN, K.A., KNAPP, D.W., RICHARDSON, R.C., MATLOCK, C.L. (1992):

Clinical response of nasal adenocarcinoma to cisplatin chemotherapy in 11 dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1992; 200, 355-357.

HAHN, K.A., MATLOCK, C.L. (1990):

Nasal adenocarcinoma metastatic to bone in two dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990; 197, 491-494.

HAHN, K.A., MCGAVIN, M.D., ADAMS, W.H. (1997):

Bilateral renal metastases of nasal chondrosarcoma in a dog. Vet. Pathol. 1997; 34, 352-355.

HARA, K., SHIMADA, A., MORITA, T., SAWADA, M., UMEMURA, T. (2002):

Olfactory neuroepithelioma in a dog: an immunohistochemical and electron microscopic study. J. Vet. Med. Sci. 2002; 64, 391-393.

HASSO, A.N., LAMBERT, D. (1994):

Magnetic resonance imaging of the paranasal sinuses and nasal cavities. Top. Magn. Reson. Imaging 1994; 6, 209-223.

HAYES, H.M., WILSON, G.P., FRAUMENI, H.F. (1982):

Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs: descriptive epidemiology. Cornell Vet. 1982; 72, 168-179.

HELD, P., BREIT, A. (1994):

Comparison of CT and MRI in diagnosis of tumors of the nasopharynx, the inner nose and the paranasal sinuses. Bildgebung 1994; 61, 187-196.

HENRY, C.J., BREWER, W.G., JR., TYLER, J.W., BRAWNER, W.R.,

HENDERSON, R.A., HANKES, G.H., ROYER, N. (1998):

Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). J. Vet. Intern. Med. 1998; 12, 436-439.

HENNES, A.M., THEILEN, G.H., MADWELL, B.R. (1977):

Use of drugs based on square meter of body surface area. J. Am. Vet. Med. 1977; 171, 1076-1077.

HOPPE, B.S., STEGMAN L.D., ZELEFSKY, M.J., ROSENZWEIG, K.E., WOLDEN, S.L., PATEL S.G., SHAH, J.P., KRAUS D.H., LEE N.Y. (2007):

Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting- the MSKCC experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67, 691-702.

JAMIESON V.E., DAVIDSON M.G., NASISSE M.P., ENGLISH R.V. (1991):

Ocular complications following cobalt 60 radiotherapy of neoplasms in the canine head region. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1991; 27, 51-55.

KALDRYMIDOU, E., PAPAIOANNOU, N., POUTAHIDIS, T., KARAYANNOPOULOU, M., GRUYS, E., TOLIOU, T., TSANGARIS, T. (2000):

Malignant lymphoma in nasal cavity and paranasal sinuses of a dog. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2000; 47, 457-462.

KASER-HOTZ, B., FODOR, G., CORDT-RIEHLE, I., BLATTMANN, H., MUNKEL, G., EGGER, E., LARUE, S., SUTER, P.F. (1994):

Radiotherapie in der Kleintiermedizin: Grundlagen, Indikationen und Bedeutung. *Schweiz Archiv Tierheilk.* 1994; 136, 319-328.

KASER-HOTZ, B., SUMOVA, A., LOMAX, A., SCHNEIDER, U., KLINK, B., FIDEL, J., BIATTMANN, H. (2002):

A comparison of normal tissue complication probability of brain for proton and photon therapy of canine nasal tumors. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2002; 43, 480-486.

KATZ, T.S., MENDENHALL, W.M., MORRIS, C.G., AMDUR, R.J., HINERMAN, R.W., VILLARET, D.B. (2002):

Malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. *Head & Neck* 2002; 24, 821-82.

KAUFFMANN, G., MOSER, E., SAUER, R. (1996):

Strahlenbiologie. In: KAUFFMANN, G., MOSER, E., SAUER, R.: *Radiologie, Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*, Urban & Schwarzenberg, 1996; 31-60.

KAUFFMANN, G., MOSER, E., SAUER, R. (1996):

Strahlenphysik. In: KAUFFMANN, G., MOSER, E., SAUER, R.: *Radiologie, Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*, Urban & Schwarzenberg, 1996; 6-29.

KESSLER, M. (2005):

Chemotherapie. In: KESSLER, M. (Hrsg.): *Kleintieronkologie, Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen*, Parey-Buchverlag, Berlin, 2005; 129-166.

KESSLER, M. (2005):

Prinzipien der Strahlentherapie. In: KESSLER M. (Hrsg.): *Kleintieronkologie, Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen*, Parey-Buchverlag, Berlin, 2005; 169-179.

KESSLER, M. (2005):

Tumoren des Respirationstraktes. In: KESSLER, M. (Hrsg.): Kleintieronkologie, Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen, Parey-Buchverlag, Berlin, 2005; 329-339.

KLINTENBERG, C., OLOFSSON, J., HELLQUIST, H., SÖKJER, H. (1984):

Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. Cancer 1984; 54, 484-488.

KLUETER, S., KRASTEL, D., LUDEWIG, E., REISCHAUER, A., HEINICKE, F., POHLMANN, S., WOLF, U., GREVEL, V., HILDEBRANDT, G. (2006):

High-dose-rate brachytherapy for intranasal tumours in dogs: results of a pilot study. The Authors. Journal compilation 2006; 218-231.

KNAPP, D.W., RICHARDSON, R.C., BONNEY, P.L., HAHN, K. (1988):

Cisplatin therapy in 41 dogs with malignant tumors. J. Vet. Intern. Med. 1988; 2, 41-46.

LADUE, T.A., DODGE, R., PAGE, R.L., PRICE, G.S., HAUCK, M.L., THRALL, D.E. (1999):

Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs. Vet. Radiol. Ultrasound 1999; 40, 312-317.

LANA, S.E., DERNELL, W.S., LARUE, S.M., LAFFERTY, M.J., DOUPLE, E.B., BREKKE, J.H., WITHROW, S.J. (1997):

Slow release cisplatin combined with radiation for the treatment of canine nasal tumors. Vet. Radiol. Ultrasound 1997; 38, 474-478.

LANGOVA, V., MUTSAERS, A.J., PHILLIPS, B., STRAW, R. (2004):

Treatment of eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam. Aust. Vet. J. 2004; 82, 676-680.

LARUE, S.M., VUJASKOVIC, Z. (1995):

Combining radiation therapy with other treatment modalities. Semin. Vet. Med. Surg. 1995; 10, 197-204.

LEBLANC, A.K., LADUE, T.A., TURREL, J.M., KLEIN, M.K. (2004):

Unexpected toxicity following use of gemcitabine as a radiosensitizer in head and neck carcinomas: a veterinary radiation therapy oncology group pilot study. Vet. Radiol. Ultrasound 2004; 45, 466-470.

LEFEBVRE, J., KUEHN, N.F., WORTINGER, A. (2005):

Computed tomography as an aid in the diagnosis of chronic nasal disease in dogs. J. Small Anim. Pract. 2005; 46, 280-285.

LINDNER H., KNESCHAUREK P. (1996):

Strahlenapplikation. In: Radioonkologie, LINDNER H., KNESCHAUREK P. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1996; 53-68.

LINDNER H., KNESCHAUREK P. (1996):

Strahlenbiologie. In: Radioonkologie, LINDNER H., KNESCHAUREK P. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1996; 21-39.

LINDNER H., KNESCHAUREK P. (1996):

Strahlenphysik. In: Radioonkologie, LINDNER H., KNESCHAUREK P. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1996; 1-16.

LINDNER H., KNESCHAUREK P. (1996):

Stellung der Strahlentherapie in der Onkologie. In: Radioonkologie, LINDNER H., KNESCHAUREK P. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1996; 69-73.

LUND, V.J., HOWARD, D.J., WEI, W.I., CHEESMAN, A.D. (1998):

Craniofacial resection for tumors of nasal cavity and paranasal sinuses - A 17 year experience. Head & Neck 1998; 20, 97-105.

MACEWEN, E.G., WITHROW, S.J., PATNAIK, A.K. (1977):

Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis, and treatment. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1977; 170, 45-48.

MADEWELL, B.R., PRIESTER, W.A., GILLETTE, E.L., SNYDER, S.P. (1976):

Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domesticated animals as reported by 13 veterinary colleges. Am. J. Vet. Res. 1976; 37, 851-856.

MADISON, M.L., SORENSON, J.M., SAMANT, S., ROBERTSON, J.H. (2005):

The treatment of advanced sinonasal malignancies with preoperative intra-arterial cisplatin and concurrent radiation. J. Neurooncol. 2005; 72, 67-75.

MALINOWSKI, C. (2006):

Canine and feline nasal neoplasia. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 2006; 21, 89-94.

MCENTEE, M.C., PAGE, R.L., HEIDNER, G.L., CLINE, J.M., THRALL, D.E. (1991):

A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation. Vet. Radiol. 1991; 23, 135-139.

MELLANBY, R.J., STEVENSON, R.K., HERRTAGE, M.E., WHITE, R.A., DOBSON, J.M. (2002):

Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days. Vet. Rec. 2002; 151, 253-257.

MERTENS D. (2002):

Die Computertomographie zur Diagnostik intranasaler Neoplasien. Kleintiermedizin 2002; 10, 189-195.

MILANO, G., TROGER, V., COURDI, A., FONTANA, X., CHAUVEL, P., LAGRANGE, J.L. (1990):

Pharmacokinetics of Cisplatin given at daily low dose as a radiosensitizer. In: EGORIN, M.J., NEWELL, D. (Hrsg.): Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Springer Buchverlag, Berlin, 1990; 55-59.

MOORE, M.,P., GAVIN P.R., KRAFT, S.L., DEHAAN C.E., LEATHERS C.W., DORN R.V. (1991):

MR, CT and clinical features from four dogs with nasal tumors involving the rostral cerebrum. Vet. Radiol. 1991; 32, 19-25.

MONROE, A.T., HINERMAN, R.W., AMDUR, R.J., MORRIS, C.G., MENDENHALL, W.M. (2002):

Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: Rationale for elective neck irradiation. Head & Neck 2002; 25, 529-534.

MORRIS, J.S., DUNN, K.J., DOBSON, J.M., WHITE, R.A. (1994):

Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy on survival of dogs with nasal tumours. J. Small Anim. Pract. 1994; 35, 567-573.

MORRISON, W.B. (2002):

Cancer drug pharmacology and clinical experience. In: MORRISON, W.B.: Cancer in dogs and cats, Teton New Media, 2002; 339-359.

MORRISON, W.B. (2002):

Chemotherapy. In: MORRISON, W.B.: Cancer in dogs and cats, Teton New Media, 2002; 331-339.

NADEAU, M.E., KITCHELL, B.E., ROOKS, R.L., LARUE, S.M. (2004):

Cobalt radiation with or without low-dose cisplatin for treatment of canine naso-sinus carcinomas. Vet. Radiol. Ultrasound 2004; 45, 362-367.

NAGANOBU, K., OGAWA, H., UCHIDA, K. (2000):

Mast cell tumor in the nasal cavity of a dog. J. Vet. Med. Sci. 2000; 62, 1009-1011.

NEMANIC, S., LONDON, C.A., WISNER, E.R. (2006):

Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. J. Vet. Intern. Med. 2006; 20, 508-515.

NORRIS, A.M., LAING, E.J. (1985):

Diseases of the nose and sinuses. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1985; 15, 865-890.

NORTHROP, N.C., ETUE, S.M., RUSLANDER, D.M., RASSNICK, K.M., HUTTO, D.L., BENGTON, A., RAND, W., MOORE, A.S. (2001):

Retrospective study of orthovoltage radiation therapy for nasal tumors in 42 dogs. J. Vet. Intern. Med. 2001; 15, 183-189.

OGILVIE, G.K., LARUE, S.M. (1992):

Canine and feline nasal and paranasal sinus tumors. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1992; 22, 1133-1144.

OGILVIE, G.K., MOORE, A.S. (1995):

Tumors of respiratory system, Managing the Veterinary Cancer Patient- A Practice Manual 1995; 314-326.

OWEN, L.N. (1980):

TNM Classification of tumors in domestic animals. Bull WHO. Genf 1980.

PARK, R.D., BECK, E.R., LECOUEUR, R.A. (1992):

Comparison of computed tomography and radiography for detecting changes induced by malignant nasal neoplasia in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1992; 201, 1720-1724.

PARSON, J.T., MENDENHALL W.M., MANCUSO A.A. (1988):

Malignant tumors of the nasal cavity and ethmoid and sphenoid sinuses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988; 14, 11-14.

PATNAIK, A.K. (1989):

Canine sinonasal neoplasms: Clinicopathological study of 285 cases, J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 1989; 25, 103-114.

PLUM, D.C. (2005):

Ophthalmology. In: PLUM, D. C. (2005): Plumb's Veterinary Drug Handbook 5th Edition, Blackwell Publishing, Iowa, 2005; 1170-1173.

POULSON, M., TURNER, S. (1993):

Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993; 27, 267-272.

RASSNICK, K.M., GOLDKAMP, E.C., ERB, H.N., SCRIVANI, P.V., NJAA, B.L., GIEGER T.L., TÜREK, M.M., MCNIEL, A.E., PROULX, D.R., CHUN, R., MAULDIN, G.E., PHILIPS, B.S., KRISTAL, O. (2006):

Evaluation of factors associated with survival in dogs with untreated nasal carcinoma: 139 cases (1993-2003). J. Am. Vet. Med. Assoc. 2006; 229, 401-406.

REIF, J.S., BRUNS, C., LOWER, K.S. (1998):

Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. Am. J. Epidemiol. 1998; 147, 488-492.

RICHTER, E., FEYERABEND, T. (2002):

Physikalische Grundlagen. In: RICHTER E., FEYERABEND T., Grundlagen der Strahlentherapie, Springer Verlag, Berlin, 2002; 7-41.

RICHTER, E., FEYERABEND, T. (2002):

Grundlagen der Strahlenwirkung, In: RICHTER E., FEYERABEND T., Grundlagen der Strahlentherapie, Springer Verlag, Berlin, 2002; 61-97.

RICHTER, E., FEYERABEND, T. (2002):

Apparative Grundlagen, In: RICHTER E., FEYERABEND T., Grundlagen der Strahlentherapie, Springer Verlag, Berlin, 2002; 105-122.

RICHTER, E., FEYERABEND, T. (2002):

Allgemeine Strahlentherapie, In: RICHTER E., FEYERABEND T., Grundlagen der Strahlentherapie, Springer Verlag, Berlin, 2002; 139-178.

RICHTER, J., SCHWAB, F. (1998):

Charakterisierung und Eigenschaften von Dosisverteilungen. In: RICHTER J., FLENTJE, M., (Hrsg.) Strahlenphysik für Radioonkologie. Stuttgart, Thieme Verlag 1998; 459-464.

ROBERTS, S.M., LAVACH, J.D., SEVERIN, G.A., WITHROW, S.J., GILLETTE, E.L. (1987):

Ophthalmic complications following megavoltage irradiation of the nasal and paranasal cavities in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1987; 190, 43-47.

ROBINS, K.T., KUMAR, P., REGINE, W.F., WONG, F.S., WEIR, A.B., FLICK, P., KUN, L.E., PALMER, R., MURRY, T., FONTANESI, J., FERGUSON, R., THOMSON, R., HARTSELL, W., PAIG, C.U., SALAZAR, G., NORFLEET, L., HANCHETT, C.B., HARRINGTON, V; NIELL, H.B. (1997):

Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: the Memphis experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 38, 263-271.

ROGERS, K.S., WALKER, M.A., HELMAN, R.G. (1996):

Squamous cell carcinoma of the canine nasal cavity and frontal sinus: eight cases. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 1996; 32, 103-110.

SACKMANN J.E., ADAMS, W.H., MCGAVIN, M.D. (1989):

X-ray computed tomography-aided diagnosis of nasal adenocarcinoma, with extension to the skull and central nervous system, in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1989; 8, 1073-1076.

SAMANT, S., ROBBINS, K.T., VANG, M., WAN, J., ROBERTSON, J. (2004):

Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004; 130, 948-955.

SAUER, R. (1998):

Grundlagen der Strahlentherapie. In: SAUER, R.: Strahlentherapie und Onkologie für MTA-R. 3 ed. München, Urban und Schwarzenberg 1998; 87-218.

SCHWIETZER, A., KANDEL, B., KESSLER, M. (2005):

Palliative 60 Cobalt-Bestrahlung bei Hunden mit weit fortgeschrittenen Tumoren der Nasen- und Nasennebenhöhlen. Kleintierpraxis 2005; 50, 145-151.

SEEGENSCHMIEDT, M.H. (2004):

Acute and chronic side effects of local radiotherapy. MMW. Fortschr. Med. 2004; 146, 29-32.

SHAH J.P., FEGAHALI J. (1981):

Esthesioneuroblastoma. Am. J. Surg. 1981; 142, 456-459.

- SMITH, M.O., TURREL, J.M., BAILEY, C.S., CAIN, G.R. (1989):**
Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973-1986). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1989; 195, 242-245.
- TASKER, S., KNOTTENBELT, C.M., STONEHEWER, J., SIMPSON, J.W., MACKIN, A.J. (1999):**
Aetiology and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases. J. Small Anim. Pract. 1999; 40, 473-478.
- THEON, A.P., MADEWELL, B.R., HARB, M.F., DUNGWORTH, D.L. (1993):**
Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1993; 202, 1469-1475.
- THOMPSON, J., ACKERMAN N., BELLAH J., ELLISON G. (1992):**
Iridium-192 brachytherapy, using an intracavitary afterload device, for treatment of intranasal neoplasms in dogs. Am. J. Vet. Res. 1992; 53, 617-622.
- THRALL, D.E., HARVEY, C.E. (1983):**
Radiotherapy of malignant nasal tumors in 21 dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983; 183, 663-666.
- THRALL, D.E., HEIDNER, G.L., NOVOTNEY, C.A., MCENTEE, M.C., PAGE, L.R. (1993a):**
Failure patterns following cobalt irradiation in dogs with nasal carcinoma. Vet. Radiol. Ultrasound 1993; 34, 126-133.
- THRALL, D.E., MCENTEE, M.C.N.C.H.M.L., PAGE, R.L. (1993b):**
A boost technique for irradiation of malignant canine nasal tumors. Vet. Radiol. Ultrasound 1993; 34, 295-300.
- THRALL, D.E., ROBERTSON, I.D., MCLEOD, D.A., HEIDNER, G.L., HOOPES, J., PAGE, R.Y. (1989):**
A comparison of radiographic and computed tomographic findings in 31 dogs with malignant nasal cavity tumors. Vet. Radiol. 1989; 30, 59-66.
- THRALL, D.E., LARUE, S.M. (1995):**
Palliative radiation therapy. Semin. Vet. Med. Surg. 1995; 10, 205-208.
- TISHLER, R.B., SCHIFF, P.B., GEARD, C.R., HALL, E.J.(1992):**
Taxol: a novel radiation sensitizer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992; 22, 613-677.
- UENO, H., KOBAYASHI, Y., YAMADA, K. (2007):**
Olfactory esthesioneuroblastoma treated with orthovoltage radiotherapy in a dog. Aust. Vet. J. 2007; 85, 271-275.
- WEIDEN, P.L., YARINGTON, C.T., RICHARDSON, R.G. (1984):**
Olfactory neuroblastoma. Chemotherapy and radiotherapy for extensive disease. Arch. Otolaryngol. 1984; 110, 759-760.

WHITE R., WALKER M., LEGENDRE A.M., HOOPES J., SMITH J., HORTON S.B. (1990):

Development of brachytherapy technique for nasal tumors in dogs. Am. J. Vet. Res. 1990; 51, 1250-1256.

WITHERS, H.R. (1975):

The four R's of radiotherapy. Adv. Radiat. Biol. 1975; 5, 241-271.

WITHROW, VAIL D.M. (2007):

Therapeutic modalities for cancer patient. In: WITHROW, VAIL D.M. (2007): Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology, Saunders, 2007; 157-347.

YAMADA, M., KUDOH, S., FUKUDA, H., NAKAGAWA, K., YAMAMOTO, N., NASHIMURA, Y., NEGORO, S., TAKEDA, K., TANAKA, M., FUKUOKA, M. (2002):

Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer 2002; 87, 258-263.

YOSHIZAWA, H., TANAKA, J., KAGAMU, H., MARUYAMA, Y., MIYAO, H., ITO, K., SATO, T., IWASHIMA, A., SUZUKI, E., GEJYO, F. (2002):

Phase I/II study of daily carboplatin, 5 fluorouracil and concurrent radiation therapy for locally advanced non small-cell lung cancer. British Journal of Cancer 2002; 87, 258-263.

YOON, J.H., FEENEY, D.A., JESSEN, C.R., WALTER, P.A. (2007):

External-beam Co-60 radiotherapy for canine nasal tumors: A comparison of survival by treatment protocol. Res. Vet. Sci. 2007; 84, 140-149.

ZANELLI, G.D., QUAIA, M., ROBIEUX, I., BUJOR, L., SANTAROSA, M., FAVARO, D., SPADA, A., CAFFAU, C., GOBITTI, C., TROVO, M.G. (1997):

Paclitaxel as a radiosensitizer: a proposed schedule of administration based on in vitro data and pharmacokinetic calculation. Eur. J. Cancer 1997; 33, 486-492.

Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Martin Kramer, der mir als externe Doktorandin ermöglicht hat, eine Dissertation im Bereich der Onkologie zu verfassen. Ich danke für seine sehr engagierte Unterstützung und kompetente sowie interessierte Beratung und seine einfühlsame Begleitung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herr Dr. Martin Kessler, der mir den Einstieg in die tierärztliche Tätigkeit mit dem Schwerpunkt Onkologie und diese Doktorarbeit ermöglichte. Danke für die fachkundige und engagierte Begleitung und die wertvollen Ratschläge.

Ebenso danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kleintierchirurgie Gießen und der Tierklinik Hofheim für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und die gute Arbeitsatmosphäre.

Besonders danke ich Frau Bettina Kandel für die kompetente Unterstützung und Einweisung in die Bestrahlung und Frau Maria Schneider, die mir eine große Unterstützung war.

Dr. Tassani-Prell und Dr. Stefan Rupp danke ich für die geduldige Einweisung in die Computertomographie sowie ihre Anleitung bei der Befundung der CT-Bilder.

Für die statistische Auswertung danke ich dem Institut für Biomathematik und Datenverarbeitung unter der Leitung von Herrn Dr. Failing.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Wulfhild und Bernd Schwietzer, die mich während der Durchführung der Dissertation einfühlsam und geduldig begleitet haben. Ebenso danke ich meinem Freund, Sven Schmidt, für seine liebevolle Unterstützung.